

ISSN 1684-4386

Клиническая
Микробиология и
Антимикробная
Химиотерапия

2014, Том 16, № 2

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии
ГБОУ ВПО СГМА
Минздрава России

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 2000 экз.

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»:
82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

127434, г. Москва, а/я 116.
Тел./факс: (495)980-8928

Адрес электронной почты:
smac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.antibiotic.ru/smac
www.m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени доктора и кандидата наук

Присланные в редакцию статьи проходят
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

Методические рекомендации

Эпидемиологический надзор за внебольничными
пневмониями (Методические указания МУ 3.1.2.3047-13) 88

Болезни и возбудители

И. К. Ашерова, Н. И. Капранов — Современные подходы
к диагностике и лечению респираторных инфекций
у больных муковисцидозом. 100

Антимикробные препараты

Р. С. Козлов, А. В. Дехнич — Цефдиторен пивоксил: клинико-
фармакологическая и микробиологическая характеристика 111

А. С. Иванов — Дозирование ванкомицина у пациентов
на гемодиализе 130

Антибиотикорезистентность

М. А. Арельева, А. С. Колбин, А. А. Курылев,
Ю. Е. Балыкина, С. В. Сидоренко — Систематический обзор
математических моделей, применяемых для прогнозирования
развития резистентности бактерий к антибиотикам 137

И. Н. Протасова, О. В. Перьянова, Н. В. Бахарева,
А. Б. Салмина, И. В. Рева, Т. Такано, Я. Ивао, Т. Ямамото,
С. В. Сидоренко, В. Г. Мельников — Чувствительность к антибиотикам
пневмококков, выделенных у детей города Красноярск 144

Опыт работы

С. А. Божкова, М. В. Краснова, Е. М. Полякова,
А. Н. Рукина, В. В. Шабанова — Способность к формированию
биопленок у клинических штаммов *S. aureus*
и *S. epidermidis* — ведущих возбудителей ортопедической
имплант-ассоциированной инфекции 149

Информация

Список конференций 157

Краткие правила для авторов 161

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

2014, Vol. 16, 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 2,000

Corresponding Address:
Journal «Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy»,
127434, Moscow, Russia,
PO Box 116
Tel./Fax: +7 (495)980-8928
Email: cmac@antibiotic.ru

Internet address:
www.antibiotic.ru/cmac
www.m-vesti.ru

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

Guidelines

Epidemiological Surveillance of Community-Acquired Pneumonia 88

Diseases and Pathogens

I. K. Asherova, N. I. Kapranov — Current Approaches to Diagnosis
and Treatment of Respiratory Tract Infections in Patients
with Cystic Fibrosis 100

Antimicrobials

R. S. Kozlov, A. V. Dekhnich — Cefditoren Pivoxil: Clinical,
Pharmacological, and Microbiological Aspects 111

A. S. Ivanov — Vancomycin Dosing in Hemodialysis Patients 130

Antimicrobial Resistance

*M. A. Arepyeva, A. S. Kolbin, A. A. Kurylyov,
Yu. E. Balykina, S. V. Sidorenko* — Systematic Review of Mathematical
Models Used for Predicting Bacterial Resistance 137

*I. N. Protasova, O. V. Peryanova, N. V. Bakhareva,
A. B. Salmina, I. V. Reva, T. Takano, Y. Ivaio, T. Yamamoto,
S. V. Sidorenko, V. G. Melnikov* — Antimicrobial Susceptibility of Pediatric
Streptococcus pneumoniae Isolates in Krasnoyarsk. 144

Personal Experience

*S. A. Bozhkova, M. V. Krasnova, E. M. Polyakova,
A. N. Rukina, V. V. Shabanova* — Biofilm Formation by Clinical Isolates
of *S. aureus* and *S. epidermidis* in Prosthetic Joint Infection 149

Information

List of Conferences 157

Rules for Authors. 161

Главный редактор:
А.И. Синопальников Москва

Исполнительный директор:
Г.Г. Пискунов Москва

Зам. главного редактора:
А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:
А.В. Веселов Смоленск

Редакционная коллегия:

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

Международный редакционный совет:

П. Аппельбаум Херши, США
Дж. Бартлетт Балтимор, США
И. Березняков Харьков, Украина
Х. Гаррау Барселона, Испания
Н. Дои Ниигата, Япония
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 Манитоба, Канада

Редактор номера:
С.М. Кузнецова Москва

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

Production Manager:
G.G. Piskunov Moscow

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

Editorial Manager:
A.V. Veselov Smolensk

Editorial Board:

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

International Advisory Board:

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

Editor of Issue:
S.M. Kuznetsova Moscow

Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями

Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование
Российской Федерации
Методические указания МУ 3.1.2.3047-13

• Методические указания разработаны Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Е. Б. Ежлова, Ю. В. Демина), ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (В. В. Малеев), ФБУН Нижегородский НИИЭМ имени академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора (Е. И. Ефимов, Н. Ф. Бруснигина), ФГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России (И. С. Тартаковский), ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России (Т. Н. Биличенко), ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России (В. В. Шкарин, О. В. Ковалишена, А. С. Благодрава).

• Рекомендованы к утверждению Комиссией по санитарно-эпидемиологическому нормированию при Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

• Утверждены и введены в действие Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко 10 января 2013 года.

- Введены в действие с 10 января 2013 года.
- Введены впервые.

1. Область применения

1.1. Настоящие методические указания предназначены для специалистов органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также могут быть использованы специалистами медицинских организаций и других заинтересованных организаций.

1.2. В настоящих методических указаниях определены основные принципы организации и порядок осуществления эпидемиологического надзора

и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в отношении внебольничных пневмоний.

2. Термины и сокращения

| | |
|--------|--|
| ВОЗ | — Всемирная организация здравоохранения |
| ВП | — внебольничная пневмония |
| ЛПО | — лечебно-профилактическая организация |
| МКБ-10 | — международная классификация болезней |
| ОРВИ | — острая респираторная вирусная инфекция |
| ПЦР | — полимеразная цепная реакция |
| ЭД | — эпидемиологический диагноз. |

3. Общие сведения

Внебольничная пневмония — это острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (вне стационара) или диагностированное в первые 48 часов от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделения длительного медицинского наблюдения более 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы («Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых, Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2010»).

Внебольничные пневмонии (ВП) остаются одной из ведущих причин заболеваемости, госпитали-

зации и смертности, являясь постоянной очень сложной проблемой здравоохранения как в индустриально развитых, так и развивающихся странах. Наиболее тяжело ВП протекают у лиц пожилого возраста, на фоне сопутствующих заболеваний (онкологические и гематологические заболевания, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, заболевание почек и печени, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, вирусные инфекции и др.). Летальность при этом составляет 15–30%.

По данным исследователей, в России заболеваемость среди всех возрастных групп составляет 10–15 случаев на 1000 жителей. Летальность от этой нозологии в середине 1990-х годов составляла около 2,2% случаев госпитализированных больных, а к началу 2000 г. достигла 5% среди лиц среднего возраста и 30% — у пожилых. По данным проводимого Роспотребнадзором еженедельного мониторинга, в период 2009–2012 гг. летальность от ВП (зарегистрированных по оперативным данным) составляла в среднем 0,5% еженедельно, доходя в период пандемического распространения гриппа А H1N1 до 1,2%, по итогам 2011 года — 0,9%.

В 2009 г. в условиях объявленной ВОЗ пандемии гриппа актуализировался вопрос о регистрации и наблюдении за ВП. В Российской Федерации эпидемиологическая ситуация, связанная с пандемическим гриппом, начала регистрироваться с приграничных территорий Сибири и Дальнего Востока. Затем в эпидемический процесс включились города и субъекты Северо-Западного, Сибирского, Дальневосточного и Уральского регионов, а также г. Москва. В ноябре 2009 г. эпидемия гриппа продолжала развиваться и заболеваемость регистрировалась на всей территории страны. Пик ее пришелся на 47–49-ю неделю 2009 г. (вторая и третья декады ноября), когда превышение пороговых уровней заболеваемости было зарегистрировано практически во всех субъектах Российской Федерации. С целью объективной оценки ситуации Роспотребнадзором была отдельно введена регистрация ВП, так как все тяжелые случаи гриппа зафиксированы в медицинских документах именно как ВП, а не как грипп (вместе с тем, в соответствии с МКБ-10 ВП гриппозной этиологии регистрируется как грипп J10).

С целью мониторинга и разработки адекватных противоэпидемических мероприятий Роспотребнадзором с 2011 года ВП введены в ежемесячные и ежегодные формы отраслевого и государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» ф-1 и ф-2, утвержденные приказом

Росстата от 31.12.2010 № 482 «Об утверждении статистического инструментария для организации Роспотребнадзором федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения за инфекционными и паразитарными болезнями и профилактическими прививками». Это позволило отделить ВП от нозокомиальной пневмонии и выделить в отдельную форму, имеющую принципиально другие эпидемиологические особенности, включающие как спектр возбудителей, так и факторы эпидемического процесса, и соответственно другие меры профилактики.

В результате анализа материалов, поступивших в Роспотребнадзор в течение 2 лет, можно констатировать, что в структуре больных ВП преобладает взрослое население, а дети до 17 лет составляют 30,9% (в 2011 году). При этом, чаще болеют городские жители, составившие в 2011 году 79,6%.

Необходимо обратить внимание, что в годовой динамике заболеваемости у ВП нет четко выраженной сезонности. Вместе с тем, заболеваемость несколько ниже в летние месяцы, но при этом удельный вес смертельных исходов остается практически неизменным.

Важным моментом является и недостаточно эффективная клиническая диагностика пневмонии. Исследователи отмечают, что из 1,5 млн больных ВП учитывается только 500 тыс. случаев. Таким образом, ежегодно диагноз «пневмония» не ставится около 1 млн жителей (Н.И. Жигалкина, К.А. Саркисов, 2004). Ошибки в диагностике ВП достигают 20%, диагноз в первые 3 дня болезни ставится лишь у 35% заболевших (Приказ Минздрава России № 300 от 18.10.1998 «Стандарты диагностики и лечения пневмоний и обструктивной болезни легких»).

В России средняя продолжительность течения заболевания одного случая составляет 25,6 дней, а трудопотери при этом достигают около 25,5 тыс. дней на 100 тыс. населения ежегодно. Ежегодный экономический ущерб при этом составляет примерно около 15 млрд рублей (А.Ю. Кулиджанов, И.И. Сиротко, 2001).

Наблюдаются эпидемические очаги этого заболевания, вызванные различными возбудителями.

Анализ этиологической структуры ВП зависит прежде всего от уровня стандартизации и частоты применения методов лабораторной диагностики. Недостаточный уровень стандартизации, отсутствие четких алгоритмов диагностики ВП приводят к различной интерпретации результатов лабораторных исследований, в основном точечного (на базе одной больницы, одного эпидемического очага) характера.

По данным формы ф-2 государственного статистического наблюдения за 2011 год, 43% случаев ВП имеют бактериальную природу. При этом *Streptococcus pneumoniae* был подтвержден только в 1,3% от всех зарегистрированных в стране случаев ВП и в 3,08% — от всех ВП бактериальной природы. Удельный вес ВП вирусной этиологии составил 0,25%.

Вместе с тем, по данным отечественных и зарубежных исследователей, *S. pneumoniae* является доминирующим этиологическим агентом пневмоний, вызывая от 30 до 80% ВП у лиц всех возрастных групп (В.И. Покровский с соавт., 1995; М.Н. Зубков, 2002, В.А. Сухна, 2003, А.Г. Чучалин, 2006). Среди других типичных бактериальных возбудителей ВП заметная этиологическая роль принадлежит *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, в меньшей степени другим энтеробактериям и *Staphylococcus aureus*.

Существенное место в этиологии ВП принадлежит группе микроорганизмов (облигатных и факультативных внутриклеточных микробов), устойчивых к бета-лактамам антибиотикам: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*, на долю которых в сумме приходится от 8 до 25% случаев ВП (А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, 2010). Достоверная этиологическая диагностика ВП, вызванных данными возбудителями, возможна только при строгом соблюдении современных стандартов лабораторной диагностики. (И.С. Тартаковский, 2003). В противном случае высока вероятность ложноположительной диагностики для персистирующих микроорганизмов — микоплазм и хламидий и ложноотрицательной — при тяжелых пневмониях легионеллезной этиологии. Внедрение современных стандартов диагностики на основе количественной модификации ПЦР позволило выявить значительный статистически достоверный рост заболеваемости и эпидемические вспышки пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, среди детей в ряде Европейских стран в 2010–2011 гг. (А. Lenglet et.al., 2012). Введение обязательного применения метода определения легионеллезного антигена в моче больных среднего и пожилого возраста с тяжелой пневмонией привело к значительному росту числа случаев легионеллезной пневмонии в Европе и США (1,0–1,3 на 100 тыс. населения), что сопоставимо с числом случаев острых форм гепатитов В и С в этих странах (В.de Jong, 2012, И.С. Тартаковский, 2012). Вместе с тем, число официально зарегистрированных случаев легионеллеза в России ежегодно не превышает 30, что свидетельствует о недостаточном выявлении и регистрации данной нозологии.

В эндемичных регионах при этиологической диагностике пневмоний необходимо учитывать возможность возникновения зоонозных инфекций, для которых характерны воспалительные процессы в легких (лихорадка Ку, орнитоз, туляремия и др.).

На фоне увеличения контингентов с тяжелыми дефектами иммунитета (ВИЧ-инфекция, врожденный иммунодефицит, онкогематологические заболевания) за последние годы выросло этиологическое значение таких оппортунистических возбудителей ВП как *Pneumocystis jiroveci* и цитомегаловирус. С учетом высокого уровня носительства этих возбудителей диагностику соответствующей нозологии необходимо осуществлять у контингентов групп риска с использованием современных алгоритмов лабораторных исследований.

При ВП у детей необходимо учитывать возможность смешанной бактериально-вирусной инфекции, этиологическое значение хорошо известных и недавно открытых респираторных вирусов: респираторно-синцитиального и риновируса, метапневмовируса, бокавируса (С.С. Ким, 2012).

ВП развиваются в эпидемических очагах как в организованных коллективах, так и среди населения. За последние 5 лет были официально зарегистрированы вспышки орнитоза (Оренбургская, Курганская области, 2008–2009 гг.), легионеллеза (Свердловская область, 2007 г.), внебольничной пневмонии неуточненной этиологии (Апатиты, 2008 г., Амурская область, 2009 г.), пневмонии гриппозной этиологии (Забайкальский край, Красноярский край, Челябинская область, 2009 г.), пневмонии коксиеллезной природы (лихорадка Ку в Кировской области, 2011), микоплазменной пневмонии (г. Москва, Московская и Нижегородская области, 2012 г.), пневмококковой пневмонии (Республика Хакасия, 2012 г.).

Вспышки ВП чаще протекают на фоне заболеваемости ОРВИ. Однако могут встречаться и очаги, в которых уровень заболеваемости ОРВИ не превышает спорадических показателей (очаги микоплазменной, хламидийной и легионеллезной пневмонии, орнитоза и лихорадки Ку обычно не связаны с ОРВИ), и активность эпидемического очага зависит от вирулентности возбудителя.

4. Эпидемиологический надзор за ВП

4.1. Эпидемиологический надзор за ВП — это система мониторинга за динамикой эпидемического процесса, факторами и условиями, влияющими на его распространение, анализ и обобщение полученной информации для разработки научно обоснованной системы профилактических мер.

4.2. Эпидемиологический надзор включает сбор, передачу и анализ информации.

4.3. Эпидемиологический надзор за ВП включает: мониторинг заболеваемости; микробиологический мониторинг (слежение за циркуляцией и распространением возбудителей); изучение эффективности иммунизации населения против гриппа, пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции в целях профилактики ВП; эпидемиологическую диагностику; прогнозирование и оценку эффективности проводимых мероприятий.

4.4. Целью эпидемиологического надзора за ВП является оценка эпидемиологической ситуации, тенденций развития эпидемического процесса для принятия управленческих решений и разработки адекватных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, направленных на предупреждение возникновения случаев ВП, формирования очагов с групповыми заболеваниями и летальных исходов.

Для описания и изучения причин и условий возникновения, течения и прекращения эпидемического процесса используется эпидемиологический анализ (ретроспективный и оперативный).

4.5. Задачами эпидемиологического надзора за ВП являются:

- постоянная и объективная оценка масштабов, характера распространенности и социально-экономической значимости инфекции;
- выявление тенденций эпидемического процесса;
- выявление регионов, областей, населенных пунктов и организаций с высоким уровнем заболеваемости и риском инфицирования;
- изучение этиологической структуры ВП, составление характеристики возбудителей и выявление наиболее значимых этиологических агентов в целом и на отдельных территориях в конкретное время;
- выявление контингентов, наиболее подверженных риску развития заболевания;
- выявление причин и условий, определяющих уровень и структуру заболеваемости ВП на территории;
- контроль и обоснованная оценка масштабов, качества и эффективности осуществляемых профилактических и противоэпидемических мероприятий для их оптимальной корректировки, планирование последовательности и сроков их реализации;
- изучение и оценка результатов иммунизации населения против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекции;
- изучение эффективности средств специфической, неспецифической и экстренной профилактики, применяемой в эпидемических очагах ВП;

– разработка периодических прогнозов эпидемиологической ситуации.

4.6. Эпидемиологический надзор за ВП проводится органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор в соответствии с нормативными методическими документами.

5. Мониторинг заболеваемости ВП

5.1. Выявление случаев ВП

5.1.1. Выявление больных ВП осуществляют специалисты ЛПО, независимо от организационно-правовых форм, при всех видах оказания медицинской помощи.

Информация о регистрации случая ВП направляется ЛПО, выявившей больного, в территориальные органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

5.1.2. Диагноз ВП считается определенным при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков: острая лихорадка в начале заболевания (более 38°C), кашель с мокротой, физикальные признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука).

Окончательный диагноз заболевания, протекающего с симптомокомплексом ВП, выставляется с учетом клинико-лабораторного обследования и анамнеза больного.

5.1.3. Решение о госпитализации больных с подтвержденным диагнозом ВП принимает лечащий врач в соответствии со стандартами медицинской помощи.

Также решение об изоляции и госпитализации больных может быть принято на основании эпидемиологического анамнеза и по рекомендации специалистов, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

5.1.4. О каждом случае заболевания ВП врачи всех медицинских организаций, независимо от организационно-правовых форм, в установленном порядке в течение 12 ч посылают экстренное извещение по установленной форме (ф.058/у) в территориальную организацию Роспотребнадзора по месту выявления заболевания, указав диагноз и результаты исследования, на основании которых диагноз установлен.

После уточнения диагноза ЛПО предоставляется дополнительная информация.

5.1.5. Лабораторное обследование больных ВП при спорадической заболеваемости проводится

в лаборатории, аккредитованной в установленном порядке, по направлению ЛПО.

При тяжелом течении ВП целесообразно проведение исследований: на легионеллез (рекомендованный ВОЗ иммунохроматографический метод) и другие атипичные пневмонии; на пневмонии при генерализованных опасных инфекциях; на пневмонии, связанные с завозом инфекции из неблагоприятных регионов мира (ТОРС, коронавирусы, высокопатогенный грипп и др.).

Данные исследования проводятся в организациях, аккредитованных для соответствующих микробиологических работ в установленном порядке.

5.1.6. При регистрации эпидемического очага ВП с групповой заболеваемостью лабораторные исследования проводятся как в лаборатории медицинской организации, так и в организациях, обеспечивающих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Обследование лиц, подвергшихся риску заражения, или лиц, подозреваемых в качестве вероятного источника инфекции, проводится на базе лабораторий организаций, обеспечивающих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Перечень лиц, подлежащих лабораторным обследованиям, устанавливается специалистом, проводящим эпидемиологическое расследование.

5.2. Организация лабораторных исследований при ВП

5.2.1. Лабораторные исследования по этиологической расшифровке спорадической заболеваемости ВП проводятся в лабораториях ЛПО в соответствии с действующими нормативными методическими документами.

При проведении эпидемиологического расследования в зарегистрированном эпидемическом очаге ВП исследование материала от больных может проводиться в лаборатории как ЛПО, так и в организации, обеспечивающей проведение государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Отбор материала для лабораторного исследования от больных проводится специалистами ЛПО.

5.2.2. Материал от лиц, подвергшихся риску заражения, или лиц, подозреваемых в качестве источников инфекции в эпидемическом очаге, пробы окружающей среды отбираются и исследуются в организации, обеспечивающей проведение государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

При необходимости, материал (или выделенные штаммы микроорганизмов) от больных с тяжелым или атипичным клиническим течением из эпидемических очагов могут направляться в региональный научно-методический центр по мониторингу

за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней или в соответствующий референс-центр в соответствии с действующими нормативными документами.

5.2.3. Материалом от больных для лабораторных исследований при ВП является отделяемое нижних дыхательных путей (мокрота), промывные воды, полученные в результате *бронхо-альвеолярного лаважа* (БАЛ), кровь, моча, материал из зева (задняя стенка глотки) от больных, которые не отделяют мокроту.

При исследовании контактных лиц (практически здоровых, больных с хронической патологией), с целью выявления стертых форм и источников инфекции, возможен отбор смывов с задней стенки глотки.

5.2.4. Отбор материала проводится в соответствии с действующими нормативными и методическими документами, а также инструкциями по применению диагностических систем.

Перед проведением исследования мокроты необходимо провести микроскопию с целью определения наличия отделяемого нижних дыхательных путей (по соотношению эпителиальных клеток и лейкоцитов).

Необходимо помнить, что ВП — полиэтиологичное заболевание, часто протекающее на фоне ОРВИ, поэтому в материале от больных могут обнаруживаться несколько возбудителей, особенно при проведении исследований молекулярно-генетическими методами, в том числе персистирующие формы вирусов, микоплазм, хламидий, а также и не имеющих отношения к этиологии ВП. При необходимости (с учетом клинической картины) для подтверждения окончательного диагноза проводятся дополнительные исследования с использованием количественных модификаций ПЦР и иммуносерологических методов.

Используемые тест-системы должны быть зарегистрированы на территории Российской Федерации в установленном порядке.

5.2.5. Для исследования материала от людей применяются любые методы, утвержденные соответствующими инструкциями к диагностическим препаратам и приборам: микробиологический, вирусологический, серологический, молекулярно-генетический, иммунохроматографический и другие.

6. Микробиологический мониторинг ВП

6.1. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ВП — это изучение этиологической структуры ВП, динамическое слежение за распространением и циркуляцией возбудителей.

6.2. Микробиологический мониторинг возбудителей ВП проводится органами и организациями, уполномоченными осуществлять государственный федеральный санитарно-эпидемиологический надзор по материалам, представленным лабораториями медицинских организаций и другими лабораториями, аккредитованными для проведения соответствующих исследований в установленном порядке.

6.3. При микробиологическом мониторинге оцениваются следующие критерии:

- доля этиологически расшифрованных ВП в структуре всех зарегистрированных ВП;
- характеристика микробного пейзажа при ВП, включая все выделенные (идентифицированные) микроорганизмы без учета этиологической значимости (спектр);
- изучение сезонных особенностей в этиологии ВП;
- изучение многолетней динамики возбудителей ВП;
- изучение вопросов устойчивости возбудителей ВП к противомикробным средствам (антибиотикам, дезинфектантам и др.).

6.4. Полученная информация учитывается в ходе эпидемиологического анализа в рамках организации и проведения эпидемиологического надзора в отношении ВП.

7. Эпидемиологическая диагностика ВП

7.1. Эпидемиологический анализ при ВП

7.1.1. Эпидемиологический анализ при ВП — это совокупность приемов и методов, имеющих целью описание и изучение причин и условий возникновения, течения и прекращения эпидемического процесса.

7.1.2. Эпидемиологический анализ делится на ретроспективный и оперативный.

Ретроспективный эпидемиологический анализ включает:

- анализ уровня и структуры заболеваемости ВП;
- анализ многолетней заболеваемости ВП (тенденции, периодичность, средний уровень за несколько лет и др.);
- анализ годовой динамики заболеваемости ВП;
- анализ заболеваемости по факторам риска (определение связи с возрастными, профессиональными, территориальными и другими факторами риска).

Оперативный эпидемиологический анализ проводится за определенный промежуток времени на определенной территории с целью оценки эпидеми-

ологической обстановки, постановки эпидемиологического диагноза и выработки адекватных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.

7.2. Проведение эпидемиологического расследования в эпидемическом очаге ВП

7.2.1. При регистрации эпидемических очагов ВП специалистами органов, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор, проводится эпидемиологическое расследование.

Эпидемиологическое расследование проводится в случае:

- выявления эпидемических очагов ВП с групповой заболеваемостью в организованных коллективах детей и взрослых от 5 случаев в течение от 1 до 3 недель;
- регистрации тяжелых форм ВП среди населения (более 10 случаев ВП с тяжелым течением в течение от 1 до 3 недель);
- росте заболеваемости ВП среди населения муниципальных образований (отдельных населенных пунктов) более, чем на 50% по сравнению со среднескользящими данными в течение от 1 до 3 недель;
- регистрации 2 и более случаев ВП в неспециализированных отделениях стационаров медицинских организаций, учреждениях социального обеспечения, интернатах, детских учреждениях отдыха и оздоровления в течение от 1 до 3 недель.

Эпидемиологическое расследование проводится с целью постановки эпидемиологического диагноза, определения прогноза и проведения адекватных санитарно-противоэпидемических мероприятий по локализации и ликвидации очага.

7.2.2. По окончании эпидемиологического расследования специалистами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор, готовится Акт эпидемиологического расследования с установлением причинно-следственной связи формирования очага инфекционной и паразитарной болезни в соответствии с действующими нормативными методическими документами.

7.2.3. Работа специалиста, осуществляющего эпидемиологическое расследование (эпидемиолога) в очаге ВП, складывается из обязательных последовательных этапов:

- 1) эпидемиологическое обследование очага;
- 2) выработка рабочей гипотезы;
- 3) разработка и организация адекватных противоэпидемических мероприятий;
- 4) оценка эффективности проводимых мероприятий;
- 5) прогнозирование.

7.2.3.1. Эпидемиологическое обследование очага — это комплекс мероприятий, направленных на выявление источника инфекции, путей и факторов его передачи, оценки состояния восприимчивых организмов, а также выявление лиц, подвергшихся риску заражения. Целью эпидемиологического обследования является определение характера и объема противоэпидемических мероприятий.

Эпидемиологическое обследование очага ВП включает:

1) определение границ очага во времени и территории;

2) определение наиболее пораженных контингентов по возрасту, полу, профессии, социальному положению, месту жительства (в организованных коллективах — возрастные группы, классы, цеха и другие);

3) оценка санитарно-гигиенических условий, в том числе:

– размещение лиц в организованном коллективе (соответствие нормам площадей, переуплотнение, скученность, режим проветривания и влажной уборки, функционирование вентиляционной системы и др.);

– состояние параметров микроклимата (температура, влажность воздуха в помещении, движение ветра и др.);

– организация питания (содержание пищеблока, ассортимент блюд, соблюдение технологических требований и др.);

– организация режима дня (пребывание на свежем воздухе, наличие фактов переохлаждения, психо-эмоциональные нагрузки и др.);

4) выявление общих источников водопользования, кондиционирования, действия производственных факторов, связанных с образованием водного аэрозоля (для исключения легионеллеза);

5) установление связи с общественными (массовыми) мероприятиями, аварийными ситуациями, ремонтными или строительными работами, особенностями технологического процесса, путешествиями, пребыванием в ЛПО;

6) выявление корреляции между регистрируемыми пневмониями и заболеваемостью ОРВИ и другими инфекциями верхних дыхательных путей (тонзиллиты, синуситы, отиты и др.).

Основными инструментами эпидемиологического обследования очага являются:

– опрос заболевших и окружающих лиц;

– изучение документов;

– оценка данных ретроспективного и оперативного анализа;

– осмотр очага.

7.2.3.2. Основные позиции опросных листов на вспышках ВП включают следующие сведения:

1) дата заболевания;

2) основные симптомы: характер лихорадки, кашель (сроки его появления, характеристика — «сухой», «влажный» и др.), наличие болей в груди, одышки, чувства заложенности в груди;

3) наличие предшествующего заболевания или признаков ОРВИ;

4) пол, возраст, профессия, место жительства и место работы, должность (для членов организованных коллективов детей и взрослых — группа (класс), цех, последнее посещение коллектива);

5) наличие контакта с людьми, имеющими признаки заболеваний дыхательных путей (кашель, насморк, лихорадка и т. д.) в течение последних 3 недель до заболевания;

6) участие в массовых мероприятиях (спортивные сборы, концерты, экскурсии, выезды за рубеж и т. д.) в течение последних 3 недель;

7) наличие факта переохлаждения (во время прогулок, занятий на свежем воздухе, в помещениях) при низких температурах, при интенсивной работе вентиляционной системы, авариях в системе теплоснабжения, перебоях в подаче электроэнергии и другое);

8) качество и полноценность пищи (в первую очередь для организованных коллективов);

9) наличие хронической патологии верхних и нижних дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, системных и онкологических заболеваний и др.;

10) в течение предшествующих 10 дней наличие водных процедур (купание в душе, водоеме, бассейне, сауне, посещение SPA-салона), пребывание в общественных местах (крупных магазинах, кинотеатрах, спортивных залах), участие или присутствие на земляных работах (в том числе в саду), путешествия, пребывание в ЛПО, наличие кондиционеров дома и на работе, наличие рядом с домом стройки, дорожных работ, ремонта канализационных или водопроводных сетей (для отработки рабочей гипотезы по легионеллезу);

11) пребывание за рубежом, в районах чрезвычайных ситуаций;

12) иммунизация (грипп, пневмококковая инфекция, гемофильная инфекция).

7.2.3.3. Перечень документов, изучаемых при работе в очаге ВП, может варьировать в каждом конкретном случае. Обычно список включает:

1) журнал учета инфекционных больных (ф.60у);

2) данные месячных и годовых форм федерального статистического наблюдения (ф.1, ф.2);

3) экстренные извещения о случаях инфекционного заболевания (ф.058/у);

4) истории болезни, листы назначения, амбулаторные карты, результаты клинико-лабораторных исследований;

5) протоколы патологоанатомических исследований;

6) результаты серологических, клинико- и санитарно-микробиологических исследований;

7) план здания с обозначением площадей основных функциональных помещений;

8) журналы аварийных ситуаций и ремонтных работ в системе отопления, водоснабжения;

9) схема вентиляционной системы здания;

10) схема водоснабжения (холодного и горячего) с нанесением на карту местности, план-схема технического оборудования с образованием паров воды, пояснительная записка к технологическому процессу (при расследовании очагов с подозрением на легионеллез);

11) технологические карты на приготовление блюд, бракеражный журнал и т. д.

Перечень изучаемых документов конкретных наименований может варьировать в зависимости от ситуации.

7.2.3.4. Оценка данных ретроспективного и оперативного анализа включает изучение:

1) многолетней динамики заболеваемости ВП на территории;

2) круглогодичной заболеваемости ВП;

3) показателей спорадического уровня заболеваемости ВП при еженедельной регистрации данных;

4) структуру заболеваемости ВП по районам и учреждениям;

5) взаимосвязи погодных условий (метеосводка за определенный период) и уровней заболеваемости ВП и ОРВИ.

Обращают внимание на наличие на территории вредных факторов окружающей и производственной среды, оказывающих влияние на развитие бронхо-легочной патологии.

По результатам анализа строится график регистрации заболеваемости с нанесением факторов, способных оказать влияние на развитие эпидемического процесса.

7.2.3.5. Осмотр очага включает:

1) визуальное обследование здания, помещений (при регистрации очага в организованных коллективах);

2) осмотр производственных цехов и общественных учреждений;

3) обследование технологического оборудования (вентиляционной системы, пищеблока и др.);

4) осмотр мест водопользования, обследование коммунальных сетей, начиная с мест водозабора, осмотр потенциально опасных водных систем (гра-

дирни, увлажнители, джакузи при подозрении на легионеллез).

7.2.4. Следующим этапом является анализ и оценка лабораторных исследований, которые включают:

1) определение этиологического агента в материале от больных ВП (мокрота, моча, кровь, БАЛ);

2) определение причин смерти у погибших больных (результаты патологоанатомического исследования);

3) определение и идентификация возбудителя из материала от больных и умерших (мокрота, БАЛ, легкие, селезенка, печень);

4) определение возбудителя ВП в материале от контактных лиц и лиц, подозреваемых в качестве источника инфекции;

5) анализ воздуха (в закрытых помещениях);

6) анализ смывов с рабочих поверхностей (в закрытых помещениях);

7) анализ проб воды (открытые водоисточники, водоводы, резервуары и накопители, бойлерные котельных и т. д.) — при легионеллезе;

8) анализ смывов санитарно-технических устройств (краны, душевые сетки, водоразборные колонки, камеры орошения градилен, централизованных систем кондиционирования воздуха, джакузи и т. д.) — при легионеллезе;

9) анализ проб почвы (места земляных работ) — при легионеллезе.

В результате проводится оценка и сопоставление результатов, определение этиологического фактора и подтверждение путей передачи инфекции.

7.2.5. Заключительным этапом является выработка рабочей гипотезы или постановка предварительного эпидемиологического диагноза. Он включает:

1) время начала формирования очага;

2) границы очага;

3) определение контингента, подвергнутого риску заражения;

4) вероятный возбудитель;

5) проявления эпидемического процесса;

6) предполагаемый источник;

7) возможная причина;

8) факторы, способствующие формированию очага;

9) прогноз.

После завершения эпидемиологического расследования окончательный эпидемиологический диагноз, с учетом результатов лабораторных исследований, вносится в Акт эпидемиологического расследования очага инфекционной или паразитарной болезни с установлением причинно-следственной связи.

Постановка предварительного эпидемиологического диагноза необходима для разработки адекватных санитарно-противоэпидемических мероприятий в целях локализации и ликвидации очага.

8. Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия в очаге ВП

8.1. Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия, направленные на локализацию и ликвидацию эпидемического очага ВП, начинают немедленно, одновременно с эпидемиологическим расследованием. На этапе выработки рабочей гипотезы и постановки эпидемиологического диагноза проводят необходимую коррекцию принимаемых мер.

Мероприятия включают:

1) подготовку плана противоэпидемических мероприятий, утвержденного на уровне органов исполнительной власти (муниципальных образований, субъектов Российской Федерации) в зависимости от масштабов очага;

2) организацию взаимодействия с органами исполнительной власти (муниципальных образований, субъектов Российской Федерации), органами исполнительной власти в сфере охраны здоровья граждан, заинтересованными ведомствами, инженерно-техническими службами; формирование оперативного штаба для локализации очага, определение порядка его работы;

3) активное выявление и госпитализацию больных (поквартирные обходы, организация медосмотров на предприятиях, быстрое реагирование на вызов неотложной помощи), при необходимости вынесение вопроса на рассмотрение органов исполнительной власти об изменении работы ЛПО и создании дополнительных бригад неотложной помощи;

4) установление медицинского наблюдения за лицами, подвергшимися риску заражения на срок инкубационного периода, который определяется видом возбудителя (10 суток — при легионеллезе, до 3 недель при другой этиологии);

5) подготовку ЛПО к дополнительному развертыванию коек, организацию провизорного отделения (при необходимости), уточнение запасов средств экстренной профилактики, наличие медицинского оборудования, определение направления потоков, поступающих в ЛПО больных (дети, взрослые, беременные женщины, больные с тяжелым клиническим течением и др.);

6) прекращение реализации путей передачи инфекции путем:

– разобщения в организованных коллективах (вплоть до приостановления деятельности);

– отключения подачи воды, остановка технических устройств, приостановление работ;

– организации и проведения дезинфекции с использованием различных методов;

– ревизии и осмотра вентиляционных, отопительных и других коммунальных систем;

7) отбор проб окружающей среды (воздух, смывы, вода, почва, продукты и др.);

8) обследование лиц, подвергшихся риску заражения и лиц, подозреваемых в качестве источника инфекции;

9) активная разъяснительная работа среди населения.

8.2. При регистрации случаев ВП в организованных коллективах детей и взрослых проводится комплекс санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, включающий:

– активное выявление больных (острой, подострой и маломанифестной респираторной патологией) путем опроса и осмотра врача-педиатра или врача-инфекциониста,

– изоляцию из коллектива лиц с признаками инфекций верхних и нижних дыхательных путей;

– выявление, учет и микробиологическое обследование (при необходимости) лиц с хронической патологией верхних и нижних дыхательных путей (как среди членов организованного коллектива, так и среди персонала учреждений);

– назначение контактным лицам средств экстренной профилактики из числа противовирусных, иммуномодулирующих средств, поливитаминных препаратов (по согласованию со специалистами организаций здравоохранения);

– организацию и проведение заключительной дезинфекции с ревизией вентиляционной сети и контролем, усилением режима текущей дезинфекции с применением кварцевания;

– организацию и проведение дезинфекции системы водопользования и других потенциально опасных водных объектов, образующих водяные пары (при легионеллезе);

– разобщение детей: более 2 случаев в классах — закрытие классов, более 10 случаев в образовательном учреждении — временное приостановление деятельности учреждения сроком до 10 дней;

– гигиеническую оценку условий размещения, питания, обучения детей;

– выявление факторов, способствующих формированию очага — переуплотнение, не соответствующие нормам площади на одного ребенка, проведение массовых мероприятий, переохлаждение, отсутст-

вие вентиляции, а также плохое проветривание, низкое качество уборки и др.;

- отмену кабинетной системы;
- запрет на проведение массовых мероприятий;
- коррекцию питания (введение дополнительной витаминизации, пересмотр меню и др.), устранение выявленных замечаний по деятельности пищеблока;
- обучающую работу с медицинским персоналом;
- разъяснительную работу (с пациентами, воспитанниками, родителями).

В целях недопущения формирования эпидемических очагов на территориях проводится плановая иммунизация населения против гриппа и гемофильной инфекции в соответствии с Национальным календарем прививок, а также против пневмококковой инфекции по эпидемическим показаниям и в группах риска.

9. Прогноз эпидемиологической ситуации при ВП

Прогноз эпидемиологической ситуации при ВП зависит:

- от наличия в очаге источников инфекции — лиц с хроническими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, полноты и эффективности проведения их санации;
- от скорости и полноты решения проблем, связанных с размещением и коммунальным обслуживанием помещений (соответствие гигиеническим

нормам площадей на одного человека; теплоснабжение; вентиляция, соблюдение противоэпидемического режима путем влажных уборок, проветривания и текущей дезинфекции);

- от организации медицинского обслуживания, связанного с оказанием медицинской помощи и своевременной изоляции больных инфекциями верхних и нижних дыхательных путей из коллективов;
- от состояния коллективного иммунитета, связанного с питанием и психо-эмоциональными нагрузками;
- от эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРВИ на территории.

10. Контроль и оценка эффективности проводимых мероприятий

Основные направления деятельности, по которым проводится оценка эффективности мероприятий при ВП:

- контроль за диспансерным наблюдением лиц, перенесших ВП и лиц с хроническими заболеваниями;
- контроль за специфической, неспецифической и экстренной профилактикой;
- мониторинг заболеваемости ВП и ОРВИ в пределах границ ликвидированного эпидемического очага, отсутствие заболеваний ВП в течение одного инкубационного периода;
- анализ данных по контролю за проведением и качеством дезинфекции.

Приложение 1

Обобщенная информация для ретроспективного анализа заболеваемости населения ВП может быть получена из различных форм государственного статистического наблюдения и первичной медицинской документации.

1. Абсолютное число больных пневмонией (формы № 1, № 2, № 12, № 14).
2. Распределение больных пневмонией по различным возрастным группам (формы № 1, № 2, № 12, № 14).
3. Количество заболевших жителей сельских поселений (форма № 2).
4. Распределение больных пневмонией по плановой и экстренной госпитализации (госпитализация скорой медицинской помощью) (форма № 14).

5. Общее число койко-дней выписанных из стационаров пациентов (форма № 14).

6. Число умерших от пневмонии, число подтвержденных патологоанатомических диагнозов (формы № 2, № 14).

7. Данные по различным стационарам и амбулаторно-поликлиническим учреждениям (формы № 12, № 14).

8. Градация пневмоний по шифрам МКБ-10 (формы № 1, № 2, № 12, № 14).

9. Данные по числу выявленных внебольничных и внутрибольничных пневмоний (форма № 2).

10. Среди внебольничных пневмоний число бактериальных и вирусных пневмоний, среди бактериальных — количество пневмококковых (форма № 2).

Приложение 2

Классификация пневмонии в соответствии с МКБ-10 (1992 год)

Класс X: Болезни органов дыхания

Блок (J10-J18) — Грипп и пневмония

(J12) Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках

(J12.0) Аденовирусная пневмония

(J12.1) Пневмония, вызванная респираторным синцитиальным вирусом

(J12.2) Пневмония, вызванная вирусом парагриппа

(J12.8) Другая вирусная пневмония

(J12.9) Вирусная пневмония неуточненная

(J13.) Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*

(J14.) Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*

(J15.) Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках

(J) Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*

(J15.1) Пневмония, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*

(J15.2) Пневмония, вызванная *Staphylococcus* spp.

(J15.3) Пневмония, вызванная *Streptococcus* gr. B

(J15.4) Пневмония, вызванная другими *Streptococcus* spp.

(J15.5) Пневмония, вызванная *Escherichia coli*

(J15.6) Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями

(J15.7) Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*

(J15.8) Другие бактериальные пневмонии

(J15.9) Бактериальная пневмония неуточненная

(J16.) Пневмония, вызванная другими инфекционными агентами, не классифицированными в других рубриках (исключены: орнитоз — A70, пневмоцистная пневмония — B59)

(J16.0) Пневмония, вызванная *Chlamydia* sp.

(J16.8) Пневмония, вызванная другими уточненными инфекционными агентами

(J17.) Пневмония при болезнях, классифицированных в других рубриках.

(J17.0) Пневмония при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: легочном актиномикозе — A42.0, легочной форме сибирской язвы — A22.1, гонорее — A54.8, легочном нокардиозе — A43.0, локализованной сальмонеллезной инфекции — A02.2, легочной туляремии — A21.2, брюшном тифе — A01.0, коклюше — A37).

(J17.1) Пневмония при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках (например: цитомегаловирусная пневмония B25.0 (J17.1); корь, осложненная пневмонией B05.2 (J17.1); ветряная оспа с пневмонией B01.2 (J17.1); грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован (J10.0); грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован (J11.0))

(J17.2) Пневмония при микозах

(J17.3) Пневмония при паразитарных заболеваниях

(J17.8) Пневмония при других болезнях, классифицированных в других рубриках (пневмония при инфекции, вызываемой *Chlamydia psittaci*— A70, Ку-лихорадке — A78, острой ревматической лихорадке — I00)

(J18.) Пневмония без уточнения возбудителя

(J18.0) Бронхопневмония неуточненная

(J18.1) Долевая пневмония неуточненная

(J18.2) Гипостатическая пневмония неуточненная

(J18.8) Другая пневмония, возбудитель не уточнен

(J18.9) Пневмония неуточненная

Литература

1. Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»
2. СП 3.1./3.2.1379-03 «Общие требования по профилактике инфекционных и паразитарных болезней».
3. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.2626-10 «Профилактика легионеллеза».
4. Методические указания МУ 3.1.2.2412-08 «Эпидемиологический надзор за легионеллезной инфекцией».
5. Методические рекомендации «Выявление антигена бактерий *Legionella pneumophila* серогруппы 1 в кли-

ническом материале иммунохроматографическим методом» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 09.12.2008).

6. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей / А.Г. Чучалин [и др.]. — М. 2010.— 106 с.
7. МУ 4.2.2039-05. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. (Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 23.12.2005)
8. МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»

- (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004)
9. Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
 10. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких: — Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.10.98 г. № 300.
 11. Приказ Минздравсоцразвития России от 04.09.2006 № 630 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с пневмонией».
 12. Приказ Минздравсоцразвития России от 07.04.2010 № 222н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с бронхо-легочными заболеваниями пульмонологического профиля».
 13. МР 3.3.1.0027-11. «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 20.07.2011).
 14. Приказ Росстата от 31.12.2010 № 482 «Об утверждении статистического инструментария для организации Роспотребнадзором федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения инфекционными и паразитарными болезнями и профилактическими прививками».

Современные подходы к диагностике и лечению респираторных инфекций у больных муковисцидозом

И. К. Ашерова¹, Н. И. Капранов²

¹ Детская клиническая больница № 1, Ярославль, Россия

² Научно-клинический отдел муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН, Москва, Россия

Хроническая инфекция дыхательных путей является основной причиной смертности больных муковисцидозом (МВ), поэтому эффективная антибактериальная терапия является важной составляющей лечения заболевания лёгких при муковисцидозе.

В статье представлен обзор современных принципов антибактериальной терапии и профилактики инфекций дыхательных путей при МВ, стратегии ранней эрадикационной тера-

пии, лечения хронической инфекции легких и ее обострений. Представлена важность микробиологического мониторинга, клиническая значимость тестов по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, место современных микробиологических диагностических методов в рутинной практике.

Ключевые слова: муковисцидоз, инфекция дыхательных путей, антибактериальная терапия.

Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Respiratory Tract Infections in Patients with Cystic Fibrosis

I. K. Asherova¹, N. I. Kapranov²

¹ Children Clinical Hospital #1, Yaroslavl, Russia

² Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Chronic airway inflammation and infection are the main cause of mortality in patients with *cystic fibrosis* (CF), therefore effective antimicrobial therapy is important part of treatment of CF-lung disease.

In the article, an overview on present approaches to antibiotic therapy for major pathogens in CF airway is given, experts opinion to prophylaxis of respiratory tract infections, strategy of early eradication therapy, treat-

ment of a chronic infection and exacerbations of CF-lung disease is considered. In addition the importance of microbiological monitoring, clinical significance of antibiotic susceptibility testing, role of current microbiological diagnostic methods in routine practice is presented.

Key words: cystic fibrosis, respiratory tract infection, antibiotic therapy.

Контактный адрес:

Ирина Карловна Ашерова

Эл. почта: irina_asherova@mail.ru

Поражение лёгких при *муковисцидозе* (МВ), в основе которого лежит хронический инфекционно-воспалительный процесс, по-прежнему остаётся основной причиной смертности больных. Пациенты высокочувствительны к бактериальной инфекции дыхательных путей, требующей интенсивной, нередко агрессивной антибактериальной терапии для максимально возможного повышения или сохранения лёгочной функции, минимизации числа обострений, улучшения качества и продолжительности жизни. В развитых странах рост выживаемости больных с 14 лет в 1969 году до 40 лет в 2010 году [1] был достигнут за счёт внедрения протоколов эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*, нередко определяющего течение хронического бронхолегочного процесса, и совершенствования режимов лечения хронической синегнойной инфекции. К сожалению, широкого распространения эта тенденция не получила. В России лишь в московских центрах медиана выживаемости больных достигла 39,6 лет [2]. В других регионах ситуация складывается значительно менее благополучно. Течение заболевания и нередко неблагоприятный исход определяются не только генотипом пациента, видом микроорганизма, колонизирующего дыхательные пути, выбором антибактериального средства, способом его доставки, но и ресурсами регионального здравоохранения, готовностью медицинского персонала предоставить квалифицированную и эффективную помощь.

Цель данной работы — представить современные подходы к антибактериальной терапии респираторной инфекции при муковисцидозе и соотнести их с возможностями использования в региональных центрах РФ.

Эпидемиология легочных инфекций у больных муковисцидозом стала значительно более сложной. В то время как наиболее распространенными возбудителями, по-прежнему, остаются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, в последние годы все большее клиническое значение приобретают *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus* spp., атипичные микобактерии и вирусы [3]. На самом деле, первичное инфицирование, интермиттирующая колонизация, хроническая инфекция дыхательных путей при МВ ещё более сложная, нежели наши представления, основанные на стандартных культуральных методах.

Подходы к терапии инфекции, обусловленной *P. aeruginosa*, являются наиболее разработанными. Тактика определяется микробиологическим статусом пациента. *P. aeruginosa* может персистировать,

элиминироваться и вновь колонизировать дыхательные пути, приводить к формированию хронической инфекции, что характеризуется повторными положительными результатами культурального исследования и повышением уровня специфических антисинегнойных антител.

С практической точки зрения наиболее приемлемыми являются критерии, предложенные T. W. Lee с соавт. в 2003 году [4] и другими исследователями [5], согласно которым выделено четыре группы больных в соответствии с результатами бактериологического исследования микрофлоры дыхательных путей за последние 12 месяцев:

- больные с хронической синегнойной инфекцией, у которых *P. aeruginosa* идентифицировалась более чем в 50% образцов мокроты или фарингеальных смывов в течение предшествующих 12 месяцев;
- больные с интермиттирующим высеvom *P. aeruginosa* менее чем из 50% биообразцов в течение предшествующих 12 месяцев;
- «пациенты, свободные от *P. aeruginosa*», т. е. при отсутствии высева в течение 12 последних месяцев, но при наличии её колонизации в анамнезе;
- больные, которые никогда не были инфицированы *P. aeruginosa*.

Необходимым условием для применения этих критериев является регулярный, не реже одного раза в три месяца, бактериологический контроль микрофлоры дыхательных путей больного, что, к большому сожалению, выполнимо в настоящее время далеко не во всех регионах нашей страны.

Хроническая инфекция *P. aeruginosa* ведёт к необратимому повреждению лёгочной ткани, что влечёт за собой прогрессирующее снижение дыхательной функции. Убедительно доказано клиническое преимущество ранней эрадикации *P. aeruginosa* и превентивных мер профилактики хронической инфекции. Однако профилактическое назначение антисинегнойных антибиотиков не рекомендуется. В настоящее время оцениваются другие, альтернативные методы профилактики, в частности вакцинация [6].

Эффективность первичной эрадикации *P. aeruginosa* составляет в среднем 81,2% (от 63 до 100% по результатам различных исследований) [7–13]. общепризнанной и эффективной считается ингаляционная терапия тобрамицином по 300 мг 2 раза в день 28-дневным курсом с последующим 28-дневным перерывом. Добавление к ингаляционному тобрамицину перорального ципрофлоксацина не имело дополнительных преимуществ [10], и это очень важно, так как больные МВ, особенно пораженные синегнойной палочкой, несут очень большую нагрузку антибактериальными препаратами.

Комбинация ингаляционного колистина (полимиксина Е) с ципрофлоксацином также является эффективной схемой эрадикации *P. aeruginosa*, эквивалентной ингаляциям тобрамицина в интермиттирующем режиме [14]. Внутривенная антибактериальная терапия может также с успехом использоваться для эрадикации *P. aeruginosa*. В работе Noah T. L. с соавт. было показано более выраженное влияние антибиотиков при их системном введении на маркёры воспаления, чем при ингаляционном использовании [15]. Однако вопросы безопасности также следует принимать во внимание. У детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с сохранной функцией почек ингаляционное применение тобрамицина по 300 мг/5 мл признано безопасным [16].

К сожалению, эрадикационная терапия не всегда бывает успешной. Ряд исследователей указывают на то, что лечение максимально эффективно при его проведении в течение 12 недель после выявления *P. aeruginosa* [17, 18]. Наличие бронхиальной обструкции может препятствовать периферическому распределению препарата. Не менее важной составляющей успеха является приверженность больного к рекомендованному режиму лечения.

Есть мнение, что источником инфицирования нижних дыхательных путей могут быть околоносовые пазухи, которые не удаётся санировать ингаляционными антибиотиками [19, 20]. Однако другие исследователи опровергают эту гипотезу [21, 22].

Отрицательный результат бактериологического исследования не всегда означает 100% эрадикацию *P. aeruginosa*. Возможна её персистенция, а в результате частичного подавления роста микроорганизмов идентификация её может быть затруднительной. В случае неудачи эрадикационной терапии должна быть предпринята вторая попытка лечения с использованием ингаляционных и/или пероральных или системных внутривенных антибиотиков. Бактериологический контроль должен проводиться не ранее, чем через 1–2 недели после окончания курса терапии.

Хотя ранняя эрадикационная терапия снизила распространённость *P. aeruginosa* в детской популяции, среди взрослых этот возбудитель присутствует у большинства пациентов. Периодическое применение антибактериальных препаратов для подавления хронической инфекции дыхательных путей, обусловленной *P. aeruginosa*, позволяет существенно пролонгировать здоровье лёгких.

Особенности фармакокинетики антибактериальных препаратов, обусловленные ускоренным метаболизмом в печени, увеличением системного клиренса, их низкая биодоступность при МВ стимулировали разработку ингаляционных форм пре-

паратов, позволяющих достичь высоких концентраций в бронхиальном дереве. В настоящее время для лечения синегнойной инфекции разрабатываются и апробируются новые антибактериальные препараты и совершенствуются средства их доставки.

Первым антибиотиком, одобренным для лечения хронической синегнойной инфекции, был ингаляционный тобрамицин. Интермиттирующий режим ингаляций — 300 мг/5 мл 2 раза в день (производитель — Novartis) в течение 28 дней с 28-дневным перерывом был эквивалентен непрерывному режиму дозирования [23]. Эффективной является другая, более концентрированная форма раствора тобрамицина — Брамитоб 300 мг/4 мл (производитель — Къези) [24]. В настоящее время определенное место находит порошковая форма тобрамицина (TOBI-Podhaler), в том числе и в нашей стране. В двух контролируемых исследованиях (EAGER, EVOLVE) продемонстрирована её эффективность и безопасность, сопоставимая с раствором тобрамицина. Существенная экономия времени ингаляций является неоспоримым преимуществом этой формы антибиотика [25, 26], однако есть и ряд ограничений, к которым относятся возраст старше 6 лет, тяжесть состояния больного и, наконец, стоимость препарата на 15–20% выше раствора.

На сегодняшний день существуют другие возможности лечения хронической инфекции *P. aeruginosa*. В 2010 году в США было одобрено применение ингаляционного монобактама — азтреонама (AZLI, Cayston®, Gilead) у пациентов старше 6 лет с хронической синегнойной инфекцией. В качестве средства доставки используется платформа PARI eFlow для оптимального распределения аэрозоля в дыхательных путях и сокращения времени ингаляций до 2 мин. Препарат ингалируется по 75 мг 3 раза в день в интермиттирующем режиме, аналогичном тобрамицину. Сравнительное 6-месячное исследование ингаляционного тобрамицина и азтреонама показало преимущество последнего в отношении улучшения лёгочной функции, уменьшения числа обострений и динамики весовой кривой [27]. Данный препарат в России не зарегистрирован.

Колистин для ингаляций давно используется у больных муковисцидозом. Колистиметат натрия, увеличивая проницаемость клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов, вызывает их гибель. В настоящее время разработана и с 2012 г. доступна в ряде стран Европы порошковая форма колистиметата натрия (Colobreathe®, Forest Laboratories) для использования у пациентов старше 6 лет (125 мг 2 р/сут). По эффективности и безопасности препарат не уступает раство-

ру тобрамицина [28]. К его достоинствам следует отнести и практически не растущая к нему резистентность, которая составляет 1–3%, несмотря на то что препарат применяется с 1962 года.

На стадии клинических исследований находятся и другие антибактериальные препараты: липосомальный амикацин (Arikace®, INSMED); ципрофлоксацин в виде сухой пудры, выполненный по технологии пульмосфер; левофлоксацин (MP-376, Aeroquin) — раствор для ингаляций; комбинированный антибиотик широкого спектра — фосфомицин/тобрамицин для ингаляционного применения. Контролируемые исследования и клинические наблюдения свидетельствуют об эффективности ряда из них при лечении больных, высеваящих *Burkholderia cepacia*.

Совершенствование новых лекарственных форм антибактериальных препаратов даст клиницистам и пациентам возможность определить оптимальный подход к лечению. Потенциально новые стратегии позволят применять продлённое назначение антибиотиков и интермиттирующие режимы в монотерапии или ротацию антибиотиков, которая, как показывает клиническая практика, способствует определенному восстановлению чувствительности к антибиотикам, к которым ранее развивалась устойчивость.

Таким образом, ингаляционная терапия хронической синегнойной инфекции включает интермиттирующие курсы аминогликозидов или непрерывное применение ингаляционного колестилина. Параллельно необходимо рассматривать другие аспекты лечения. Смена ингаляционного антибиотика должна производиться у пациента с частыми обострениями или в случае быстрого снижения лёгочной функции. При назначении прерывистого режима приёма препарата рациональным может быть назначение другого антибиотика в фазу его отсутствия или переход на препарат для непрерывного применения при нестабильном течении заболевания. Проведенные в настоящее время краткосрочные исследования демонстрируют безопасность ингаляционных антибиотиков и преобладание пользы над возможными рисками.

Антибиотики являются неотъемлемой частью лечения лёгочного обострения. У четверти больных, получавших антибактериальную терапию по поводу обострений, не восстанавливается функция лёгких до исходных значений [29]. Помимо сохранения функции органа, не менее важной задачей терапии является максимальное удлинение времени относительной ремиссии. В этом случае рекомендуется использование системных антибиотиков, поскольку избыточная продукция мукоидных

пробок приводит к обструкции дыхательных путей, не позволяя ингаляционным антибиотикам достичь периферических отделов дыхательных путей. На сегодня не существует доказательств, что дополнительное использование ингаляционных антибиотиков во время внутривенных курсов имеет дополнительный эффект. В то же время их применение при обострении может быть оправданным с точки зрения безопасности. Так, в случае почечной недостаточности ингаляционные аминогликозиды могут использоваться при легочном обострении для уменьшения системной токсичности.

Достоверное снижение обсемененности *P. aeruginosa* и улучшение показателей лёгочной функции предполагает наличие в дыхательных путях пациентов значительного количества чувствительной к антибактериальным препаратам микробной популяции, что должно подтверждаться результатами определения чувствительности к антибиотикам *in vitro*. Однако нередко имеются существенные расхождения в чувствительности к антибиотикам изолятов *P. aeruginosa* со сходной морфологией и противоречивые результаты различных лабораторий. Корреляция между *in vitro* чувствительностью *P. aeruginosa* и клиническими результатами лечения хронически инфицированных пациентов довольно слаба [30, 31]. В исследовании M. D. Parkins с соавт. 57% обострений успешно разрешились, несмотря на резистентность *P. aeruginosa* к используемым антибиотикам [32]. Возникает вопрос, следует ли выбирать антибиотик для больных МВ, основываясь на антибиотикограмме, или этими результатами можно пренебречь, поскольку отсутствует связь между исходами лечения и результатами определения *in vitro* чувствительности к системным антибиотикам.

Выбор антибиотика в соответствии с чувствительностью микроорганизма в большинстве случаев не определяет результатов лечения. Это касается и лечения обострений, поскольку клиническая эффективность может быть достигнута, несмотря на антибиотикорезистентность *in vitro*. Тесты на чувствительность *P. aeruginosa* к антибиотикам следует учитывать, во-первых, при контроле над резистентными или полирезистентными штаммами с проведением их генотипирования, во-вторых, при обнаружении новых штаммов *P. aeruginosa*, в-третьих, при предполагаемой смене терапии (внутривенная, ингаляционная, пероральная) в случае её недостаточной эффективности [20].

Обнаружение антибиотикорезистентности *in vitro* не является основанием для изменения лечения у пациентов, в случае получения положительного ответа на проводимую терапию.

Чувствительность к антибиотикам не учитывается и при длительной ингаляционной терапии, поскольку микроорганизм, классифицированный как резистентный на основании стандартных пограничных значений, может сохранять чувствительность к более высокой концентрации препарата в дыхательных путях.

Длительность антибактериальной терапии при обострениях составляет обычно 14–21 день и определяется в большей степени клиническими показателями, нежели количественными микробиологическими данными. Иначе говоря, лечение должно продолжаться до разрешения симптомов и восстановления лёгочной функции, но не более трёх недель, за исключением очень серьёзных обстоятельств. Пациенты с хронической инфекцией, обусловленной полирезистентной *P. aeruginosa*, нуждаются в более длительной терапии.

Раннее развитие синегнойной инфекции может быть бессимптомным, для ее выявления необходимо рутинное микробиологическое исследование отделяемого дыхательных путей. Какой метод её идентификации является оптимальным? Для пациентов, не продуцирующих мокроту, ранняя диагностика синегнойной инфекции представляет определённые трудности. Для исследования могут быть использованы назофарингеальный аспират, смывы с задней стенки глотки, индуцированная мокрота, лаважная жидкость, серологические тесты [33].

Для больных, не инфицированных *P. aeruginosa*, а также для больных с успешной эрадикацией в анамнезе бактериологический мониторинг должен проводиться не реже одного раза в 3 месяца. Для пациентов, получавших терапию ингаляционными антибиотиками по поводу впервые выявленной *P. aeruginosa*, микробиологическое исследование для оценки эрадикации должно быть проведено через 2–4 недели после окончания антибактериальной терапии. Для больных хронической синегнойной инфекцией бактериологический мониторинг наиболее важен в случае проведения пролонгированной антибактериальной терапии и при обострениях лёгочного заболевания. Микробиологический контроль важен также для обнаружения других возбудителей (не синегнойной палочки), хотя известно, что лишь небольшое число микроорганизмов изучаются в лабораториях на качественном уровне.

Для определения статуса синегнойной инфекции, а также для оценки ответа на раннюю терапию полезным является определение уровня антител в сыворотке крови. В исследовании F. Ratjen с соавт. [34] титры специфических антител к щелочной протеазе (AP), эластазе (ELA) и экзотоксину А

(ExoA) были определены у 375 пациентов с известным микробиологическим статусом и 56 больных с впервые выявленной *P. aeruginosa*. У больных, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, титр антител был существенно выше, чем у *P. aeruginosa*-негативных пациентов ($p < 0,001$). Специфичность метода составляла 97,5%, чувствительность тестов относительно AP — 85,4%, ELA — 76,2% и ExoA — 72,0%. У 43% пациентов с впервые выявленной *P. aeruginosa* также были обнаружены антитела хотя бы к одному из изучаемых антигенов. Их динамическая оценка на фоне антисинегнойной ингаляционной терапии продемонстрировала существенное снижение титров в отличие от случаев, когда эрадикации достигнуть не удалось. Таким образом, несмотря на низкие титры антител при первичном высеве синегнойной палочки, мониторингирование их уровня может быть полезным для оценки ответа на терапию. В то же время, оценка эффективности лечения в силу variability показателей не должна базироваться исключительно на значениях титров антител. Рутинное серологическое тестирование не рекомендуется.

Для оценки эффективности терапии нередко используется количественная оценка *колониеобразующих единиц* (КОЕ) в 1 г мокроты. Однако сведения о влиянии лечения обострений на плотность бактерий в дыхательных путях противоречивы. Ряд исследователей указывают на уменьшение числа КОЕ на фоне антибактериальной терапии обострений [35], в то же время есть данные о том, что это снижение отмечается далеко не у всех пациентов [36, 37]. Образцы мокроты различаются по вязкости и могут содержать различные бактериальные фенотипы, включая вариант «мелких колоний», которые трудно культивировать. Это делает общепринятые количественные бактериологические методы трудными в интерпретации, а потому они не представляют большой практической ценности.

Используются некультуральные методы, такие как количественная ПЦР, которая позволяет идентифицировать практически все микроорганизмы, в том числе бактерии, принадлежащие к особым видам [38]. Основная проблема ПЦР — отсутствие возможности дифференцировки живого микроорганизма от мёртвой бактериальной клетки, что важно при оценке эффективности антибактериальной терапии. Эту проблему можно обойти маркировкой ДНК жизнеспособных микробных клеток или использованием методик, основанных на детекции РНК [39].

Молекулярные методы демонстрируют большую гетерогенность бактериальных видов и их высокую концентрацию в образцах мокроты,

нежели мы представляли себе ранее [39]. Роль их в патогенезе лёгочной инфекции при МВ далеко не всегда понятна. Различные виды анаэробов, например, могут присутствовать в мокроте в не меньшем количестве, чем *P. aeruginosa* [40]. Отсюда вопрос, насколько антисинегнойная терапия способна влиять на состав микробиоты дыхательных путей? Теоретически, подавление роста *P. aeruginosa* может стимулировать рост других микроорганизмов, способных нивелировать положительный эффект антибактериальной терапии на воспаление, тканевую деструкцию и функцию лёгких. С другой стороны, можно ожидать значительное уменьшение числа чувствительных микроорганизмов, негативно влияющих на воспаление, лёгочную паренхиму и функциональные показатели.

До сих пор остаётся неясным, способны ли молекулярные микробиологические методики заменить традиционные культуральные в оценке эффективности антибактериальной терапии или она должна базироваться исключительно на клинических и функциональных параметрах. В настоящее время применение некультуральных диагностических методов в большей мере применимо в рамках клинических исследований, нежели в рутинной практике.

Помимо *P. aeruginosa*, типичными для больных МВ видами микроорганизмов в дыхательных путях являются *S. aureus*, как метициллиночувствительный (MSSA), так и метициллинорезистентный (MRSA), *H. influenzae*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, грибы, атипичные микобактерии [41]. Эти микроорганизмы, подобно *P. aeruginosa*, также вносят свой вклад в процессы воспаления и ремоделирования дыхательных путей, что требует использования сходных стратегий, включающих как ингаляционную антибактериальную терапию, так и постоянный прием антимикробных средств.

S. aureus

S. aureus длительно обнаруживается в дыхательных путях больных МВ и обычно предшествует инфицированию *P. aeruginosa*. Отношение к профилактической антибактериальной терапии различно. В Великобритании рекомендовано превентивное лечение при инфицировании *S. aureus* [42], в то время как в США в клинических рекомендациях назначение антистафилококковых антибиотиков не одобрено [43]. Основанием для последнего заключения служит долгосрочное, плацебо контролируемое исследование, не продемонстрировавшее каких-либо преимуществ профилактического лечения в течение 7 лет [44]. Более того, указывается на возможность более ранней колонизации у данного контингента больных *P. aeruginosa*.

Всё чаще в последнее десятилетие обнаруживаются штаммы MRSA у больных МВ. В настоящее время MRSA считается маркером более тяжёлого течения заболевания. Появление MRSA ассоциируется с госпитализацией, F508del генотипом, наличием бронхоэктазов [45]. Однако его вирулентность не превосходит MSSA.

S.J. Doe с соавт. [46] в 2010 году представили 10-летний ретроспективный опыт наблюдения и лечения за 37 (8,1%) больными МВ, инфицированными MRSA, в крупном центре муковисцидоза (Манчестер, Великобритания), насчитывающем 469 взрослых пациентов. Политика строгого инфекционного контроля и агрессивной последовательной эрадикации MRSA позволила сохранить распространённость этой инфекции на низком уровне и добиться успешной эрадикации у большинства больных. Использовалось два пероральных антибиотика минимум в течение 6 недель. Препаратами выбора были фузидин 500 мг, рифампицин 300 мг или триметоприм 200 мг. Пероральные антибиотики могут сочетаться с ванкомицином 200 мг, ингалируемым 4 раза в день в течение 5 дней. Выбор основывался на данных чувствительности к антибиотикам и лекарственной переносимости. Антибактериальные средства использовались и для проведения санации полости рта, назального и кожного носительства (2% паста, содержащая ванкомицин, 2% мупироцин при назальном высеве, 2% триклозан для обработки кожи). Хотя успешной эрадикации удалось добиться в 80,8% (21) случаев, у 3 (11,6%) больных требовался второй (3, 11,6%) или третий (2, 7,5%) курс терапии, прежде чем была достигнута эрадикация MRSA. На сегодняшний день не разработан консенсус по эрадикации MRSA. Многие центры предлагают различные режимы терапии [47,48]. Центр муковисцидоза Великобритании опубликовал в 2008 году рекомендации по эрадикационной терапии MRSA [49]. В странах, где осуществляется строгая политика сегрегации и первичной эрадикации MRSA, хроническая инфекция MRSA является редкостью.

S. maltophilia, A. xylosoxidans

Распространённость *S. maltophilia* очень варьирует, достигая в некоторых странах 25% [50]. Данные о клинической значимости этого микроорганизма противоречивы. Хроническая инфекция, ассоциированная с иммунным ответом на *S. maltophilia*, является предиктором более частых обострений, но не оказывает существенного негативного влияния на лёгочную функцию [51].

S. maltophilia присуще отсутствие чувствительности к карбапенемам, высокий уровень резистент-

ности к азтреонаму, аминогликозидам, тазобактаму, полимиксину Е. Наиболее активным в отношении большинства изолятов является ко-тримоксазол. При лечении клинически значимых инфекций у больных с иммуносупрессией требуется комбинация ко-тримоксазола с тикарциллином/клавуланатом или цефтазидимом. Данных об эффективности ко-тримоксазола в монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками у больных с хронической колонизацией *S. maltophilia* недостаточно [49]. Клинических исследований, определяющих наиболее эффективные режимы антибактериальной терапии при первичном и повторном высеве, не проводилось. У пациентов с хроническим инфицированием при обострении требуется назначение внутривенной антибактериальной терапии. Поскольку ко-тримоксазол обладает бактериостатическим действием, при лечении иммунокомпрометированных больных требуется комбинация препаратов.

В настоящее время мало информации о роли *A. xylosoxidans* при МВ и соответственно стратегия сроков и объёма лечения не разработана. В работе С. R. Hansen с соавт. [52] проведена сравнительная оценка лёгочной функции и концентрации цитокинов у больных МВ, хронически инфицированных *A. xylosoxidans*, *B. cepacia complex* и *P. aeruginosa*. Оказалось, что хроническая колонизация *A. xylosoxidans* сопровождается значительным увеличением маркеров воспаления. Пациенты, инфицированные *A. xylosoxidans*, имели более высокий уровень TNF- α в мокроте в сравнении с другими больными. Быстрое увеличение продукции специфических преципитирующих антител ассоциировалось с ускорением падения лёгочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции. *A. xylosoxidans* характеризовался мультирезистентностью, способностью формировать биопленки, объясняющей неудачи антибактериальной эрадикации микроорганизма при хронической инфекции. Согласно международным рекомендациям [53], для лечения обострений, обусловленных *A. xylosoxidans*, используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов.

B. cepacia complex

К другим патогенам, которые ассоциируются с МВ, относится *B. cepacia complex*, группа, как минимум, из 17 тесно связанных между собой геномов, из которых *B. cepacia*, *B. multivorans* и *B. dolosa* являются наиболее распространёнными [54]. До недавнего времени *B. cenocepacia* (геномвар III) преобладала в центральной Европе, что возможно связано с наибольшей вирулентно-

стью и трансмиссивностью. Успешное внедрение политики разобщения пациентов привело к снижению распространённости *B. cenocepacia* во многих европейских центрах МВ. Теперь доминирующее значение приобретает *B. multivorans* [55], которая также может быть причиной фатальной пневмонии, развития «*cepacia syndrome*». Благодаря возможностям генотипирования показано, что инфицирование *B. multivorans* из источников окружающей среды является более вероятным, нежели от больных МВ. Недавно было обнаружено, что инвазивные свойства *B. dolosa* (геномвар V) *in vitro* сопоставимы с таковыми у *B. cenocepacia*. Хроническая инфекция *B. dolosa* сопровождается ускоренным падением лёгочной функции и у 13% больных является причиной летального исхода через 18 месяцев после инфицирования [56]. Высокая вирулентность *B. cepacia complex* требует немедленного терапевтического вмешательства.

Фенотипические методы позволили дифференцировать российские штаммы и определить их принадлежность к группе из 3 геномов (I, III, IV) [57]. По данным Е. Л. Амелиной, в 2009 году *B. cepacia* из мокроты взрослых больных МВ (ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА, Москва) была обнаружена в 10,6% случаев, в то время как в 2007 году она входила в состав 1,1% всех образцов мокроты [58]. Такой стремительный рост был обусловлен поступлением уже инфицированных пациентов из педиатрической клиники, перекрестным инфицированием между взрослыми пациентами, а также распространением инфекции в региональных центрах. Всего за период 2005–2010 гг. согласно регистру больных, наблюдаемых в Московском центре МВ взрослых, из 237 пациентов в возрасте 17–44 лет у 44 (18,6%) было выявлено наличие *B. cepacia*. Таким образом, число больных, инфицированных *B. cepacia*, в России стремительно растёт. Убедительно доказано, что инфицирование *B. cepacia* достоверно ухудшает клиническое состояние больного и прогноз [58]. В связи с распространением *B. cepacia* стандарты госпитализации и амбулаторного лечения больных должны быть пересмотрены.

Несмотря на интенсивные исследования *B. cepacia*, проведенные в 1990-е годы, многие вопросы, касающиеся идентификации и типирования *B. cepacia* остаются недостаточно изученными. *B. cepacia* часто путают с другими микроорганизмами. С помощью молекулярно-генетических методов в специализированной лаборатории был проведен анализ 1051 штамма, полученного от 608 больных в 91 городе США [59]. Из 770 штаммов, идентифицированных как *Burkholderia cepacia*, при

повторном анализе в специализированной лаборатории 88 (11%) оказались принадлежащими к другому виду или роду. Наоборот, из 281 штамма, отнесенного к другому виду, 101 (36%) штамм оказался принадлежащим к *B. ceracia*. Подобные ошибки могут значительно осложнять меры по профилактике инфекции. Для улучшения точности идентификации бактерий *B. ceracia* требуется применение как фенотипических, так и молекулярно-биологических методов исследования. Использование ПЦР с различными праймерами позволяет точно идентифицировать и типировать штаммы на геномном уровне, выявлять их эпидемиологическую значимость и определять потенциальную патогенность для человека. Во избежание ошибки при идентификации *B. ceracia* требуется подтверждение референс-лаборатории.

К сожалению, большинство микроорганизмов *B. ceracia* complex демонстрируют резистентность к антипсевдомонадным антибиотикам, включая природную резистентность к полимиксину Е. В исследовании М. Ю. Чернуха продемонстрировано, что более 83% клинических штаммов *B. ceracia* способны формировать биоплёнку, колонизировать поверхности органов и тканей, вызывать хроническую госпитальную инфекцию, а также формировать постоянные резервуары инфекции в госпитальной среде [57, 60]. Комбинация из трёх препаратов в отношении биопленки была более эффективной. Наибольшую активность *in vitro* сохраняют цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, меропенем, имипенем, ко-тримоксазол и тетрациклины. Высокий уровень резистентности к аминогликозидам. Для оптимизации исходов «*ceracia* syndrome» рекомендуется обязательное включение в схему лечения ко-тримоксазола. Сочетание системных кортикостероидов с антибиотиками также может улучшить выживаемость больных. Целесообразным является комбинация внутривенного и ингаляционного путей введения антибактериальных препаратов. Сочетание меропенема с ко-тримоксазолом, пиперацилином/тазобактамом, доксициклином или цефтазидимом является наиболее эффективно используемым. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов *B. ceracia*, особенно *B. multivorans* с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции [182]. Эффективно использовалась трёхкомпонентная схема внутривенного введения тобрамицина, меропенема с цефтазидимом в течение 2 недель [61]. Есть также единичные доказательства повышения эффективности эрадикации при применении комбинации аэрозольных форм амилорида с тобрамицином [62].

Об эрадикации патогена говорят лишь через год после его выявления при условии, как минимум трёх отрицательных бактериологических анализов мокроты.

Нетуберкулезные микобактерии

Из нетуберкулезных микобактерий (НТМ) наиболее часто встречаются *M. avium-intracellulare* complex, *M. chelonae* и *M. abscessus* complex в основном у больных старшего возраста.

Поскольку инфекция характеризуется быстрым ухудшением клинической симптоматики, а улучшение симптомов отмечается после антимикобактериальной терапии, обнаружение нетуберкулезных микобактерий требует лечения при клиническом ухудшении или при отсутствии ответа на терапию, направленную на другие микроорганизмы, идентифицированные в составе микробиома дыхательных путей [63]. В настоящее время клинически эффективных терапевтических схем, приводящих к эрадикации инфекции, не разработано. Лечение микобактериоза представляет сложную задачу, требующую назначения многокомпонентной терапии на длительный период [64]. В настоящее время рассматриваются и новые подходы, в частности способность липосом увеличить активность амикацина (Arikace®) позволяет его успешно использовать против внутриклеточных разновидностей НТМ [65].

Следует отметить, что целесообразность длительного использования азитромицина у больных МВ, инфицированных НТМ, вызывала сомнения из-за предполагаемого риска селекции резистентных микобактерий [43]. Эти опасения основывались на результатах исследования *in vitro* человеческих макрофагов, где азитромицин предотвращал лизосомальное окисление, нарушая тем самым фагосомальную деградацию и, как следствие, ингибировал внутриклеточную гибель микобактерий, что приводило к развитию хронической инфекции, обусловленной НТМ у мышей [66]. В то же время этот феномен не нашёл подтверждения в клинических исследованиях азитромицина [67].

Анаэробы

Потенциальная роль анаэробов в патогенезе болезни дыхательных путей при МВ привлекает всё большее внимание по мере того, как с помощью некультуральных методов обнаружено присутствие целого ряда облигатных анаэробных микроорганизмов, многие из которых демонстрируют резистентность к антибиотикам [40]. Исследователи указывают, что большое разнообразие облигатных анаэробов ассоциируется с молодым возрастом

и сохранной лёгочной функцией [68, 69]. Основная причина, по которой клиницисты не назначают лечение анаэробной инфекции, это отсутствие чёткого представления об их клинической значимости. В то же время данные исследований *in vitro* указывают, что *Prevotella intermedia*, продуцируя цитотоксины и инициируя воспаление, вносит свой вклад в формирование заболевания лёгких при МВ и, следовательно, может требовать антибактериального лечения [70].

Aspergillus spp.

К другим часто встречающимся микробным патогенам относится *Aspergillus fumigatus*, рост распространённости которых связывается с использованием ингаляционных антибиотиков. *A. fumigatus* способен вызывать тяжёлые эндобронхиальные инфекции и аллергический бронхолёгочный аспергиллёз у 2–7,8% больных МВ.

Заключение

Современные молекулярные методики позволяют всесторонне изучить микробиом дыхательных

путей при МВ. Бактериальное разнообразие меняется с возрастом больного, с деградацией лёгочной функции. На состав бактериального «сообщества» влияет антибактериальная терапия, хроническая синегнойная инфекция, первичный генетический дефект, географические особенности.

Таким образом, возможно, как следствие возросшей продолжительности жизни, а также из-за интенсивного лечения антибиотиками, были описаны новые патогенные микроорганизмы и изучена их роль в течении хронического бронхолегочного процесса при МВ. Для них отсутствуют чёткие указания по терапии и относительно мало известно о переносимости методов лечения. Источником большинства из них является окружающая среда, они характеризуются природной устойчивостью к большинству основных антибиотиков. Особое внимание следует уделять профилактике перекрестной инфекции у больных муковисцидозом.

Литература

1. Cystic fibrosis foundation patient registry 2009 annual data report. Bethesda, MD, USA: Cystic Fibrosis Foundation; 2010.
2. Красовский С.А., Черняк А.В., Никонова В.С. и др. Выживаемость больных муковисцидозом в московском регионе за период 2003–2012гг. Сборник тезисов XI национального конгресса «Муковисцидоз детей и взрослых. Взгляд в будущее» 2013, с. 53.
3. LiPuma J.J. Burkholderia and emerging pathogens in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2003; 24:681-92.
4. Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P., Denton M., Littlewood J.M. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2003; 2:29-34.
5. Proesmans M., Balinska-Miskiewicz W., Dupont L., et al. Evaluating the "Leeds criteria" for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. Eur Respir J 2006; 27:937-43.
6. Döring G., Meisner C., Stern M. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. PNAS 2007; 104:11020-5.
7. Wiesemann H.G., Steinkamp G., Ratjen F., et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1998; 25:88-92.
8. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S., et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:841e9.
9. Taccetti G., Campana S., Festini F., Mascherini M., Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2005; 26:1-4.
10. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N., et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165:847-56.
11. Ratjen F., Döring G., Nikolaizik W.H. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. Lancet 2001; 358:983-4.
12. Gibson R.L., Emerson J., Mayer-Hamblett N., et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2007; 42:610-23.
13. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L., Buzzetti R., Costantini D., Trevisan F. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax 2012; 67:853-9.
14. Proesmans M. Comparison of two treatment regimens for eradication of *P aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762867>.
15. Noah T.L., Ivins S.S., Abode K.A., et al. Inhaled versus systemic antibiotics and airway inflammation in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas*. Pediatr Pulmonol 2010; 45:281-90.

16. Rosenfeld M., Gibson R., McNamara S., et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations produced by tobramycin for inhalation in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139:572-7.
17. Hansen C.R., Pressler T., Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway infection in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008; 7:523-30.
18. Treggiari M.M., Rosenfeld M., Retsch-Bogart G., Gibson R., Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:751-6.
19. Muhlebach M.S., Miller M.B., Moore C., Wedd J.P., Drake A.F., Leigh M.W. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:445-1.
20. Döring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11:461-79.
21. Hansen S.K., Rau M.H., Johansen H.K., et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J* 2012; 6(1):31-45.
22. Johansen H.K., Aanaes K., Pressler T., et al. Colonization and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros* 2012; 11:525-31.
23. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:23-30.
24. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K., et al. Formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs* 2007; 9(Suppl. 1):21-31.
25. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M., et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10:54-61.
26. Konstan M.W., Geller D.E., Mini P., Brockhaus F., Zhang J., Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:230-8.
27. Assael B.M., Pressler T., Bilton D., et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 130-40.
28. Schuster A., Haliburn C., D ring G., et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe® DPI) in cystic fibrosis patients: a randomised study. *Thorax* 2013; 68(4):344-50.
29. Sanders D.B., Bittner R.C., Rosenfeld M., Hoffman L.R., Redding G.J., Goss C.H. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:627-32.
30. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Ferris W., et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366:463-71.
31. Moskowitz S.M., Emerson J.C., McNamara S., et al. Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection. *Pediatr Pulmonol* 2010; 6:184-92.
32. Parkins M.D., Rendall J.C., Elborn J.S. Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in cystic fibrosis patients chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2012; 141(2):485-93.
33. D ring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3:67-91.
34. Ratjen F., Walter H., Haug M., Meisner C., Grasemann H., D ring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:249-55.
35. Regelman W.E., Elliott G.R., Warwick W.J., Clawson C.C. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:914-21.
36. Tunney M.M., Field T.R., Moriarty T.F., et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:995-1001.
37. Yang L., Jelsbak L., Marvig R.L., et al. Evolutionary dynamics of bacteria in a human host environment. *PNAS* 2011; 108:7481-6.
38. Blainey P.C., Milla C.E., Cornfield D.N., Quake S.R. Quantitative analysis of the human airway microbial ecology reveals a pervasive signature for cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2012; 4:153ra130.
39. Rogers G.B., Marsh P., Stressmann A.F., et al. The exclusion of dead bacterial cells is essential for accurate molecular analysis of clinical samples. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1656-8.
40. Tunney M.M., Field T.R., Moriarty T.F., et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:995-1001.
41. Fibrosis Trust Cystic. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis — Report of the UK Cystic Fibrosis Antibiotic Working Group. 3rd ed.
42. Smyth A., Walters S. In: Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. The Cochrane Library. 3:Oxford: Update Software; 2001.
43. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A., et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:957-69.
44. Stutman H.R., Lieberman J.M., Nussbaum E., Marks M.I. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002; 140:299-305.
45. Vanderhelst E., De Meirleir L., Verbanck S., Pierard D., Vincken W., Malfroot A. Prevalence and impact on FEV1

- decline of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in patients with cystic fibrosis. A single-center, case-control study of 165 patients. *J Cyst Fibros* 2012; 11:2-7.
46. Doe S.J., McSorley A., Isalska B., Kearns A.M., Bright-Thomas R., Brennan A.L., Webb A.K., Jones A.M. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at large cystic fibrosis centres. *J Cyst Fibros* 2010; 9:104-9.
 47. Macfarlane M., Leavy A., McCaughan J. et al. Successful decolonisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. *J Hosp Infect* 2007; 65:231-6.
 48. Solis A., Brown D., Hughes J., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:189-95.
 49. *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. The Leeds Method of Management. 2008. Regional Adult and Paediatric Cystic Fibrosis Units. St James's University Hospital. UK.
 50. De Vrankrijker A.M.M., Wolfs T.F.W., Van der Ent C.K. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11:246-54.
 51. Waters V., Yau Y., Prasad S., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:635-40.
 52. Hansen C.R., Pressler T., Nielsen K.G. et al. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2010; 9:51-58.
 53. Ian M., Balfour-Lynn, Elborn J.S. Respiratory disease: infection. *Cystic Fibrosis*, third edition, ed. M.Hodson, D.Geddes, A.Bush., London. 2007; pp137-59.
 54. LiPuma J. The changing microbial epidemiology in CF. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:299-323.
 55. LiPuma J.J. *Burkholderia cepacia* epidemiology and pathogenesis: implications for infection control. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4:337-41.
 56. Kalish L.A., Waltz D.A., Dovey M. et al. Impact of *Burkholderia dolosa* on lung function and survival in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:421-5.
 57. Чернуха М.Ю. Реализация патогенности бактерий *Burkholderia cepacia* при разных формах инфекций. Автореф дисс доктора мед наук. М. 2008. 42 с.
 58. Amelina E., Cherniak A., Krasovsky S. *Burkholderia cepacia* infection in adult cystic fibrosis patients: its impact on lung function and survival. Abstrac 20th ERS Annual Congress. Barcelona, Spain, September 18-22, 2010. *Eur Respir J* 2010; 36 (suppl.54):885s.
 59. McMenamin J.D., Zaccane T.M., Coenye T., Vandamme P., LiPuma J.J. Misidentification of *Burkholderia cepacia* in U.S. cystic fibrosis treatment centers: an analysis of 1051 recent sputum isolates. *Chest* 2000; 117:1661-5.
 60. Чернуха М.Ю., Шагинян И.Л., Капранов Н.И., Алексеева Г.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Семькин С.Ю., Данилина Г.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом. *Микробиология, эпидемиология и иммунобиология* 2012; (4):93-8.
 61. Cystic Fibrosis in children and adults. The Leeds Method of Management 2008, St James's University Hospital, UK.
 62. Middleton P.G., Kidd T.J., Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia* complex. *Eur Respir J* 2005; 26:305-8.
 63. Fauroux B., Delaisi B., Clement A., et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:354-8.
 64. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367-416.
 65. Esther C.R., Henry M.M., Molina P.L., Leigh M.W. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:39-44.
 66. Renna M., Schaffner C., Brown K., et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 2011; 121:3554-63.
 67. Fleet J., Guha K., Piper S., Banya W., Bilton D., Hodson M.E. A retrospective analysis of the impact of azithromycin maintenance therapy on adults attending a UK cystic fibrosis clinic. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 49-53.
 68. Cox M.J., Allgaier M., Taylor B., et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One* 2010; 5:e11044.
 69. Klepac-Ceraj V., Lemon K.P., Martin T.R., et al. Relationship between cystic fibrosis respiratory tract bacterial communities and age, genotype, antibiotics and *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol* 2010; 12:1293-1303.
 70. Ulrich M., Beer I., Braitmaier P., et al. Relative contribution of *Prevotella intermedia* and *Pseudomonas aeruginosa* to lung pathology in airways of cystic fibrosis patients. *Thorax* 2010; 65:978-84.

Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика

Р. С. Козлов, А. В. Дехнич

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, Смоленск, Россия

Цефдиторен — пероральный цефалоспориин III поколения, недавно одобренный в РФ для терапии острого риносинусита, стрептококкового фарингита/тонзиллита, инфекционного обострения хронической обструктивной болезни лёгких, внебольничной пневмонии, а также инфекций кожи и мягких тканей у взрослых и детей старше 12 лет. Цефдиторен обладает высокой активностью в отношении широкого спектра аэробных внебольничных возбудителей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и многих представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Причем среди всех пероральных цефалоспоринов активность

цефдиторена против возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей и инфекций кожи и мягких тканей является наиболее сбалансированной. В статье подробно рассматриваются антимикробная активность цефдиторена, его фармакокинетика, сведения о клинической эффективности и безопасности препарата. Также представлены данные сравнительной *in vitro* активности цефдиторена в отношении внебольничных респираторных патогенов, выделенных в различных регионах РФ.

Ключевые слова: цефдиторен, пероральные цефалоспорины, синусит, фарингит, пневмония, обострение хронического бронхита, инфекции кожи и мягких тканей.

Cefditoren Pivoxil: Clinical, Pharmacological, and Microbiological Aspects

R. S. Kozlov, A. V. Dekhnich

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

Cefditoren is a 3rd generation, broad-spectrum oral cephalosporin recently approved for the treatment of acute sinusitis, streptococcal pharyngitis/tonsillitis, bacterial exacerbation of chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, and uncomplicated skin/skin structure infections in adult patients and children older than 12 years. This article reviews the antimicrobial activity, pharmacokinetics, evidence based data on the efficacy and safety of cefditoren by the MEDLINE search (up to the June 2013). In the article we also present the data on *in vitro* activity of

cefditoren against recently collected in different regions of Russia community-acquired respiratory pathogens. Cefditoren has a broad spectrum of activity against major community-acquired aerobic bacterial pathogens, including *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, and enterobacteria. This antimicrobial provides the best coverage for community-acquired respiratory pathogens and for bacteria causing community-acquired skin and soft tissue infections among all oral cephalosporins. Cefditoren is proven to be effective in the management of upper (sinusitis and pharyngitis/tonsillitis) and lower (community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic bronchitis) respiratory tract infections, as well as uncomplicated skin/skin structure infections. According to the data reviewed we can conclude that based on its

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич

Эл. почта: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

reported antimicrobial activity and data on its clinical efficacy and safety cefditoren has an excellent potential for empiric management of most commonly encountered bacterial community-acquired respiratory tract infections, and, with lesser extent, uncomplicated skin and soft tissue infections.

Key words: cefditoren, oral cephalosporins, sinusitis, pharyngitis, pneumonia, exacerbation of chronic bronchitis, skin and soft tissue infections.

Введение

Цефдиторен был синтезирован ещё в 1989 г. В клинической практике в Японии применяется с 1991 г., в США был одобрен для лечения обострений хронического бронхита, стрептококкового тонзиллофарингита и неосложненных инфекций кожи и мягких тканей в 2001 г. [1, 2]. Так нужно ли вводить сейчас в клиническую практику в России препарат, имеющий уже 20-летнюю историю применения? Почему этого не было сделано раньше? Есть ли потенциальные преимущества и если да, то какие?

Конечно, данный препарат не сделает революции в лечении инфекций, но все же он имеет определенные преимущества в ряде клинических ситуаций перед другими режимами антибиотикотерапии. Поэтому — да: смысл в появлении цефдиторена на фармацевтическом рынке, причем не только на российском, есть. Об этом говорят и сроки регистрации препарата в других странах (табл. 1). Так, в Португалии и Греции цефдиторен был зарегистрирован в 2006 г., а в Италии — в 2008 г., т. е.

более чем через 15 лет после начала применения препарата в Японии.

На настоящий момент цефдиторен зарегистрирован в 26 странах (Россия, Япония, Китай, Южная Корея, США, Таиланд, Индонезия, Турция, Испания, Саудовская Аравия, ОАЭ, Бахрейн, Оман, Катар, Иордания, Ливан, Португалия, Греция, Мексика, Италия, Кувейт, Ливия, Йемен, Египет, Судан, Эфиопия). В табл. 1 приведены сроки регистрации и режимы дозирования для некоторых стран.

Химическая структура

Цефдиторен пивоксил является пролекарством, абсорбируемым при пероральном приёме эфиром цефдиторена, являющегося, в свою очередь, антимикробно активным аминотиазолил цефалоспорином (рис. 1). Кроме цефемного ядра, общего для всех цефалоспоринов, цефдиторен содержит аминотиазолиловую группу (в позиции С7), важную для активности против грам(-) бактерий, и метилтиазо-

Таблица 1. Сроки регистрации цефдиторена и режимы его дозирования в некоторых странах

| Страна | Торговое наименование | Форма выпуска | Пациенты | Доза и режим дозирования | Год регистрации |
|-------------|-----------------------|----------------------|----------|--|-----------------|
| Южная Корея | Meiact | Табл. 100 мг | Взрослые | 100 мг 3 раза в сут | 1997 |
| США | Meiact | Гранулы 100 мг | Дети | 3 мг/кг 3 раза в сут | 2000 |
| США | Spectracef | Табл. 200 мг, 400 мг | Взрослые | 400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут | 2001 |
| Китай | Meiact | Табл. 100 мг | Взрослые | 200 мг 2 раза в сут | 2001 |
| Таиланд | Meiact | Табл. 100 мг | Взрослые | 100 мг 3 раза в сут | 2003 |
| Таиланд | Meiact | Гранулы 100 мг | Дети | 3 мг/кг 3 раза в сут | 2005 |
| Испания | Meiact | Табл. 200 мг, 400 мг | Взрослые | 400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут | 2004 |
| Индонезия | Meiact | Табл. 100 мг, 200 мг | Взрослые | 400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут | 2004 |
| Турция | Spectracef | Табл. 200 мг | Взрослые | 400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут | 2004 |
| Турция | Spectracef | Гранулы 100 мг | Дети | 3 мг/кг 3 раза в сут | 2009 |
| Португалия | Spectracef | Табл. 200 мг | Взрослые | 400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут | 2006 |
| Греция | Spectracef | Табл. 200 мг, 400 мг | Взрослые | 400 мг 2 раза в сут 200 мг 2 раза в сут | 2006 |
| Италия | Giasion | Табл. 200 мг | Взрослые | 200 мг 2 раза в сут | 2008 |

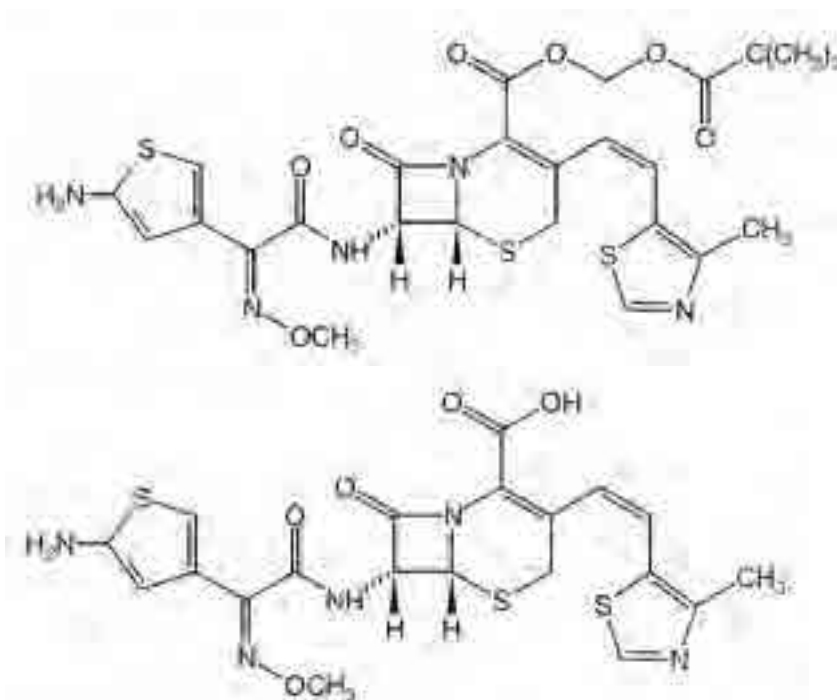


Рис. 1. Химическая структура цефдиторена пивоксила (вверху) и цефдиторена (внизу).

лиловую группу (в позиции С3), важную для повышения активности против грам(+) бактерий [3]. Причем последняя, отсутствующая у всех цефалоспоринов II–III поколения, при общем повышении активности против грам(+) бактерий, обеспечивает очень высокую аффинность цефдиторена в отношении пенициллинсвязывающего белка ПСБ2Х пневмококка, что объясняет сохранение *in vitro* активности препарата в отношении многих пенициллинчувствительных штаммов данного возбудителя [4].

Фармакокинетические параметры

Абсорбция. После перорального приема около 70% цефдиторена пивоксила всасывается и полно-

стью (100%) гидролизуется эстеразами при прохождении стенки тонкого кишечника на цефдиторен и пивалиновую кислоту [5–7].

Абсолютная биодоступность цефдиторена пивоксила при приеме натощак и с пищей с низким содержанием жиров составляет 14 и 16,1% соответственно [8]. Однако при приеме одновременно с пищей с высоким содержанием жиров биодоступность существенно повышается (на 25%), *максимальная концентрация* в сыворотке крови (C_{max}) и *площадь под фармакокинетической кривой* (ПФК) при этом возрастают на 50 и 70% соответственно [9, 10]. Следовательно, **цефдиторен должен приниматься во время еды, желательно одновременно с пищей с высоким содержанием жиров** [6].

Распределение. В сыворотке крови около 88% препарата находится в связанном с белками состоянии, причем степень связывания зависит как от концентрации препарата, так и от концентрации сывороточных альбуминов [2, 10].

Объем распределения цефдиторена по достижении равновесной концентрации составляет $9,3 \pm 1,6$ л [11].

При множественном дозировании цефдиторен пивоксил и его метаболиты не аккумулируются.

Основные фармакокинетические параметры цефдиторена у здоровых добровольцев представлены в табл. 2.

Цефдиторен хорошо проникает в различные органы и ткани: слизистую оболочку дыхательных путей, *жидкость, выстилающую альвеолы* (ЖВА), ткани миндалин, кожу, *жидкость волдырей* [11, 12,

Таблица 2. **Фармакокинетические параметры цефдиторена после однократного и многократного (2 раза в сутки 7 дней) применения во время приема пищи у здоровых добровольцев**

| Параметр | Однократное применение | | Многократное применение |
|------------------|------------------------|----------------|-------------------------------|
| | 200 мг [6] | 400 мг [13–16] | 400 мг 2 раза в сутки [13–15] |
| C_{max} , мг/л | 2,7 | 3,8–4,6 | 3,9–4,9 |
| T_{max} , ч | 1,8 | 2,4–3,1 | 2,1–2,7 |
| ПФК, мг×ч/л | 10,8 | 11,4–17,4 | 11,4–15,7 |
| $t_{1/2}$, ч | 1,4 | 1,4–1,7 | 1,5 |
| CL_R , л/ч | — | 3,8–5,0 | 4,1–5,6 |

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; T_{max} – время достижения C_{max} ; ПФК – площадь под фармакокинетической кривой; $t_{1/2}$ – конечный период полувыведения; CL_R – ренальный клиренс.

17, 18]. Через 1–4 ч после приема 400 мг цефдиторена натошак у пациентов, которым запланировано проведение бронхоскопии, концентрации препарата в слизистой бронхов (0,56–1,04 мг/кг) и ЖВА (0,30–0,39 мг/л) находились в терапевтическом диапазоне, при этом соотношение с концентрацией в сыворотке крови через 4 ч после приема препарата составляло 0,545 и 0,318 соответственно [17]. Концентрация препарата в жидкости волдырей составляла 40–56% от концентрации в сыворотке крови [12]. У пациентов, которым проводилась тонзилэктомия, средняя концентрация цефдиторена в ткани миндалин составила 0,18 мг/кг (12% от концентрации в сыворотке крови) через 2–4 ч после однократного приема 200 мг препарата [11]. Проникновение препарата в спинномозговую жидкость не изучалось.

Метаболизм и экскреция. Цефдиторен практически не метаболизируется и выделяется преимущественно с мочой в неизменном виде. Ренальный клиренс препарата при множественном дозировании составляет 4,1–5,6 л/ч, период полувыведения – 1, 5 ч [13–15].

После приема 400 мг концентрация цефдиторена в моче составляет в среднем 186,5 мг/л через 2–4 часа и 12,7 мг/л через 8–12 часов [18, 19].

Пивалиновая кислота, образующаяся при гидролизе цефдиторена пивоксила, выводится из организма на 98% с мочой в виде пивалоилкарнитина. В результате при многократном дозировании цефдиторена происходит транзитное снижение уровня карнитина в сыворотке крови, который быстро нормализуется после отмены препарата [8]. Здесь, по-видимому, стоит пояснить, какие потенциальные последствия может вызывать снижение уровня карнитина. Карнитин играет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Все ткани, использующие жирные кислоты в качестве источника энергии, нуждаются в наличии карнитина [20]. Карнитиновая недостаточность может быть первичной и вторичной. Первичная карнитиновая недостаточность связана с врожденным дефектом системы транспорта карнитина через цитоплазматическую мембрану (в почках и мышечной ткани); вторичная карнитиновая недостаточность может быть связана с нарушениями метаболизма, рядом заболеваний и с ятрогенными факторами. Применение пивалатсодержащих пролекарств приводит к снижению концентрации карнитина в плазме крови, однако, поскольку более 99% карнитина находится в тканях, снижение плазменной концентрации обычно не приводит к нарушению каких-либо физиологических функций. В клинических исследовани-

ях после применения цефдиторена пивоксила по 400 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней снижение концентрации карнитина в сыворотке крови составило $33,3 \pm 9,7$ нмоль/мл (63%). После отмены терапии уровень карнитина в крови нормализовался через 7–10 дней. Таким образом, происходила потеря только около 10% содержащегося в организме карнитина [11, 21].

Особенности фармакокинетики у отдельных категорий пациентов

Пожилые. У пациентов старше 65 лет C_{\max} цефдиторена выше на 26%, ПФК – выше на 33%, период полувыведения длительнее на 16–26%, почечный клиренс ниже на 20–24%. Данные отличия не являются существенными, ввиду чего в коррекции режима дозирования цефдиторена у пожилых пациентов необходимости нет [11].

Пациенты с почечной недостаточностью. C_{\max} и ПФК свободного цефдиторена у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (КК 50–80 мл/мин) и у лиц с нормальной функцией почек (КК >80 мл/мин) существенно не различаются. Напротив, при среднетяжелой (КК 30–49 мл/мин) и тяжелой почечной недостаточности (КК <30 мл/мин) C_{\max} и ПФК цефдиторена выше в 1,5–3 раза по сравнению с таковыми у лиц с нормальной функцией почек, а средний период полувыведения составляет 2,7–4,7 ч. Таким образом, при средне-тяжелой и тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция режима дозирования препарата – не более 200 мг 2 раза в сутки при среднетяжелой и не более 200 мг один раз в сутки при тяжелой почечной недостаточности [14].

У пациентов на гемодиализе фармакокинетика цефдиторена существенно различается. Так, период полувыведения в проведенном исследовании варьировал от 1,5 до 15 часов (в среднем 4,7 ч). При 4-х часовом сеансе гемодиализа удаляется около 30% препарата. Ввиду вариабельности кинетики при гемодиализе оптимальный режим дозирования цефдиторена у таких пациентов не установлен [11].

Пациенты с печеночной недостаточностью. При легкой и среднетяжелой печеночной недостаточности (класс А и В по Child-Pugh) не отмечается значимого изменения фармакокинетики цефдиторена. Кинетика препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Child-Pugh) не изучалась [15].

Лекарственные взаимодействия. Не опубликовано случаев значимого влияния цефдиторена на фармакокинетику других препаратов, в том числе на кинетику пероральных контрацептивов [22].

Одновременное применение внутривенного фамотидина и перорального цефдиторена приводило к снижению C_{\max} и ПФК последнего на 27 и 22% соответственно. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение цефдиторена с блокаторам H_2 гистаминовых рецепторов [9, 11, 16].

Аналогично, при одновременном приеме с алюминий- и магний-содержащими антацидами C_{\max} и ПФК цефдиторена снижались на 14 и 11% соответственно. В связи с этим интервал между приемом этих препаратов должен составлять не менее 2 часов [11,16].

Другие препараты, повышающие рН желудочного содержимого, в первую очередь ингибиторы протонной помпы, также могут снижать биодоступность цефдиторена, в связи с чем не рекомендуется их совместное применение [9].

Как и в случае с другими бета-лактамами, пробенецид ингибирует ренальный клиренс цефдиторена. При этом C_{\max} , ПФК и период полувыведения цефдиторена возрастают на 49, 122 и 53% соответственно [11, 16].

Антимикробная активность

Механизм действия. Цефдиторен, как и другие бета-лактамы, оказывает на чувствительные к нему микроорганизмы бактерицидный эффект за счет нарушения синтеза пептидогликана клеточной стенки и индукции лизиса микробной клетки. Структурная целостность пептидогликана клеточной стенки принципиально важна для сохранения жизнеспособности большинства бактерий. Бета-лактамы нарушают формирование пептидогликана за счет инактивирования *пенициллинсвязывающих белков* (ПСБ) — транспептидаз и карбоксипептидаз, катализирующих синтез пептидогликана клеточной стенки. Однако само по себе подавление синтеза пептидогликана приводит к развитию только бактериостатического эффекта. К значительно более серьезным последствиям для бактериальной клетки ведет потеря липотейхоевых кислот клеточной стенки под воздействием бета-лактамов антибиотиков [23]. Липотейхоевые кислоты подавляют активность муреингидролаз, снижение их концентрации в клеточной стенке ведет к неконтролируемому аутолизу клеточной стенки и соответственно — к осмотическому шоку и гибели микробной клетки [24, 25].

Спектр активности. Цефдиторен *in vitro* активен в концентрации, достаточной для достижения эффекта *in vivo*, в отношении достаточно широкого спектра бактерий. Наиболее клинически значимые возбудители, которые чувствительны к цефдиторену: *Streptococcus* spp. (включая *S. pneumoniae*,

S. pyogenes и др. стрептококки), *Staphylococcus aureus* (метициллинорезистентные штаммы устойчивы), *Haemophilus* spp. (включая *H. influenzae*, в том числе штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), *Moraxella catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы), большинство представителей семейства *Enterobacteriaceae* (кроме штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, гиперпродуцентов хромосомных бета-лактамаз класса C и карбапенемаз различных классов) [18, 19].

Активность в отношении ПСБ различных микроорганизмов

Для цефдиторена *концентрация, ингибирующая активность на 50% (ИК₅₀)* ПСБ1А, ПСБ2Х и ПСБ2В у пенициллиночувствительных штаммов *S. pneumoniae*, составляет 0,41, 0,31 и 0,78 мг/л соответственно. Данные цифры сопоставимы с таковыми для амоксициллина, ампициллина и цефуроксима (кроме ПСБ2В) и ниже таковых для цефprozила и цефаклора. В отношении пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* ИК₅₀ цефдиторена составили 3,44 мг/л (ПСБ1А), 2,27 мг/л (ПСБ2Х) и 3,69 мг/л (ПСБ2В), что сопоставимо с таковыми для амоксициллина и цефуроксима. В то же время значения ИК₅₀ для цефprozила и цефаклора были в 21–134 раза выше [26].

Значения ИК₅₀ цефдиторена в отношении ПСБ *S. aureus* составляют 0,43 мг/л (ПСБ1), 0,20 мг/л (ПСБ2), 0,12 мг/л (ПСБ3) и 7,20 мг/л (ПСБ4) [27].

Значения ИК₅₀ цефдиторена в отношении различных ПСБ *H. influenzae*, по результатам двух исследований, были наиболее низкими для ПСБ4 (0,025 мг/л) и ПСБ3А (<0,008 мг/л), более высокими — для ПСБ2, ПСБ 4, ПСБ5 (>1 мг/л) и для ПСБ1, ПСБ 3 и ПСБ7 (>3,130 мг/л). Таким образом, активность цефдиторена в отношении ПСБ *H. influenzae* была также выше таковой цефаклора и цефдинира [27, 28].

ИК₅₀ цефдиторена для ПСБ *Escherichia coli* варьирует от <0,04 мг/л (ПСБ3) до >25 мг/л (ПСБ5 и ПСБ6) [27].

In vitro активность в отношении клинических штаммов микроорганизмов

Оценка чувствительности к цефдиторену в сравнении с другими препаратами вызывает определенные сложности ввиду того, что в современных версиях рекомендаций *Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам* (EUCAST) и *Института по клиническим лабораторным стандартам США* (CLSI) соответствующие критерии интерпретации отсут-

Таблица 3. Сравнительная чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *S. pneumoniae* (n=1031) в различных регионах России [36]

| Препарат | S, % | I, % | R, % | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|----------------|------|------|------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Азитромицин | 94,3 | 1,1 | 4,6 | 0,03 | 0,125 | 0,03–128 |
| Амоксициллин | 99,7 | 0,3 | 0 | 0,03 | 0,06 | 0,03–4 |
| Кларитромицин | 91,0 | 1,6 | 7,4 | 0,03 | 0,06 | 0,03–128 |
| Ко-тримоксазол | 78,5 | 5,5 | 16,0 | 0,5 | 4 | 0,06–64 |
| Левифлоксацин | 97,4 | – | 2,6 | 0,5 | 1 | 0,03–16 |
| Пенициллин | 88,3 | 10,8 | 0,9 | 0,03 | 0,125 | 0,03–8 |
| Тетрациклин | 72,6 | 3,4 | 24 | 0,25 | 16 | 0,125–256 |
| Цефдиторен | 97,1 | 1 | 1,9 | 0,016 | 0,06 | 0,016–4 |
| Цефиксим | 91,3 | 2,2 | 6,5 | 0,125 | 1 | 0,06–256 |
| Цефтибутен | 85,5 | 6,3 | 8,2 | 4 | 16 | 0,06–256 |
| Цефтриаксон | 95,4 | 2,6 | 2 | 0,016 | 0,125 | 0,03–8 |
| Эритромицин | 93,6 | 1,3 | 5,1 | 0,03 | 0,03 | 0,03–128 |

Примечание Здесь и в табл. 4 и 5: S – чувствительность; I – промежуточная резистентность; R – резистентность; МПК₅₀ – минимальная концентрация, подавляющая рост 50% исследованных штаммов; МПК₉₀ – минимальная концентрация, подавляющая рост 90% исследованных штаммов.

ствуют. А предложенные на основе *in vitro* фармакодинамических моделей «рабочие» критерии интерпретации различаются. Так, в США для *S. pneumoniae* и *H. influenzae* предложены следующие пограничные концентрации для чувствительных, промежуточно-резистентных и резистентных штаммов: $\leq 0,125$, $0,25$ и $\geq 0,5$ мг/л, а в Европе – $\leq 0,5$, 1 и ≥ 2 мг/л соответственно [29]. В связи с этим сравнительная оценка активности антимикробных препаратов в данном разделе будет основываться на сравнении значений минимальной подавляющей концентрации (МПК). Конечно же, использование значений МПК в качестве основного и единственного показателя потенциальной эффективности препарата, в отрыве от фармакокинетических и остальных фармакодинамических параметров, является недостаточным. Поэтому далее также будут приведены описанные в литературе фармакодинамические модели.

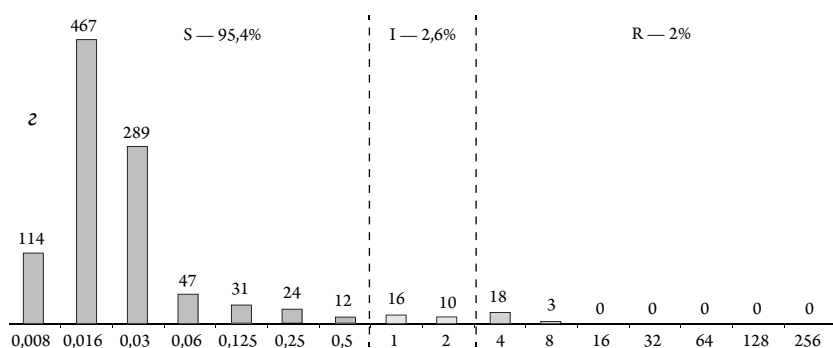
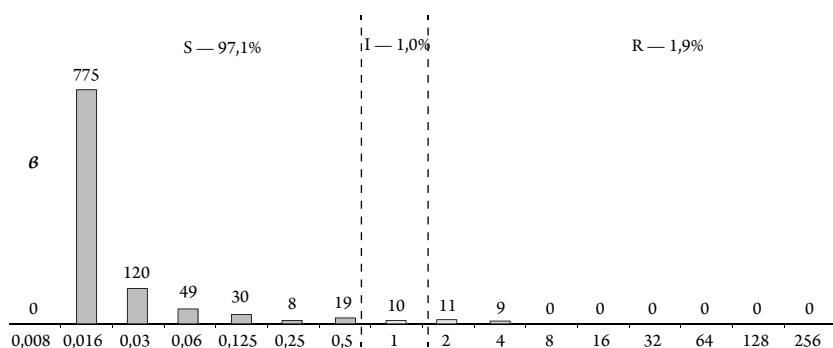
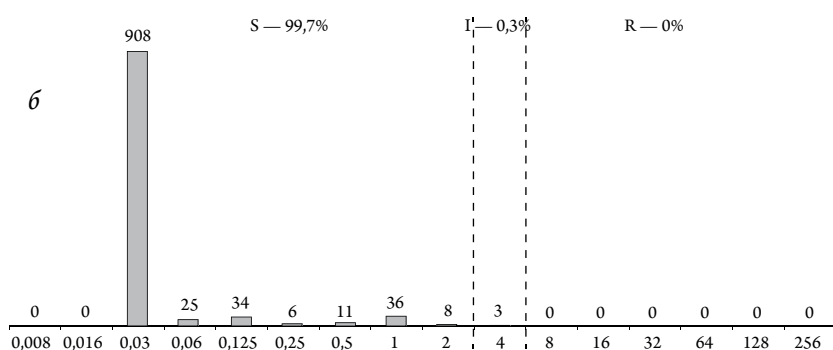
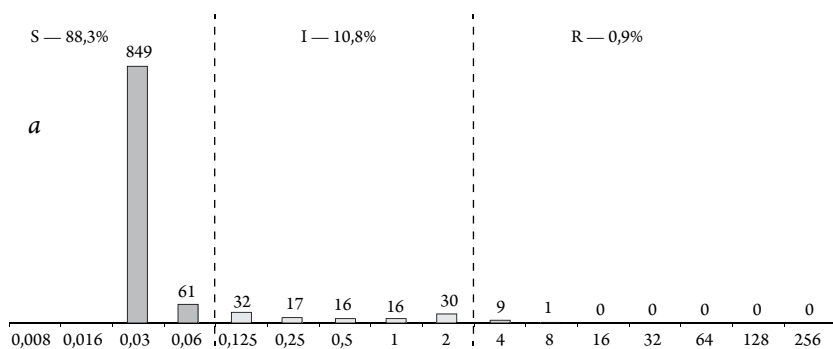
Streptococcus pneumoniae. Цефдиторен высокоактивен в отношении пенициллиночувствительных штаммов *S. pneumoniae*, его МПК₉₀ колеблется от $\leq 0,03$ до $0,06$ мг/л. Значение МПК₉₀ цефдиторена для промежуточно-резистентных и резистентных к пенициллину штаммов варьирует в разных исследованиях от $0,25$ до $0,5$ мг/л и от $0,5$ до 1 мг/л соответственно и ниже таковых для других бета-лактамов (амоксицилина – 8 мг/л, цефуросима – 32 мг/л, цефтибутена – 32 мг/л, цефиксима – 32 мг/л, цефподоксима – 4 мг/л, цефотаксима – 2 мг/л, цефтриаксона – 2 мг/л) и небета-лактамов (кларитромицин, эритроми-

цин, левифлоксацин, тетрациклин) антибиотиков [30–35]. Более того, в недавно проведенном в Италии исследовании цефдиторен оказался формально единственным антибиотиком, активным в отношении всех исследованных штаммов *S. pneumoniae* (на втором месте находились парентеральные цефалоспорины III поколения: устойчивыми к цефотаксиму и цефтриаксону были 2% штаммов) [30].

Чувствительность респираторных патогенов – *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae* к цефдиторену в России также изучалась. Общие данные по сравнительной активности цефдиторена (критерии чувствительности/устойчивости – $\leq 0,5$, 1 и ≥ 2 мг/л соответственно) и других антибиотиков в отношении *S. pneumoniae* представлены в табл. 3 [36].

В связи с тем, что именно *S. pneumoniae* является не только наиболее значимым респираторным патогеном, но и в зависимости от МПК для конкретного штамма может представлять существенную проблему с точки зрения достижения целевых фармакодинамических показателей, на рис. 2 представлены распределения значений МПК цефдиторена и других бета-лактамов. В целом, цефдиторен по *in vitro* активности был наиболее активным из протестированных антимикробных препаратов в отношении штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ [36].

Haemophilus influenzae. Цефдиторен обладает высокой природной активностью в отношении штаммов *H. influenzae*: его МПК₉₀ $\leq 0,06$ мг/л



в проведенных исследованиях [30, 31, 35, 37, 38). Продукция бета-лактамаз не влияет на активность цефдиторена в отношении данного возбудителя. В отношении штаммов, устойчивых к ампициллину вследствие мутации в гене *ftsI* (кодирует ПСБЗ), цефдиторен также является наиболее *in vitro* активным пероральным цефалоспорином [30]. Чувствительность к цефдиторену и другим антибиотикам штаммов *H. influenzae*, выделенных в различных регионах РФ, представлена в табл. 4 и рис. 3 [39].

Другие представители рода *Haemophilus* также высокочувствительны к цефдиторену [31].

Streptococcus pyogenes. Устойчивость к бета-лактамам не является проблемой для *S. pyogenes*. До настоящего времени не было выявлено клинических штаммов данного возбудителя с МПК пенициллина >0,12 мг/л [30]. Чувствительность к цефдиторену и другим антибиотикам штаммов *S. pyogenes*, выделенных в различных регионах РФ, представлена в табл. 5 и рис. 4 [39].

Moraxella catarrhalis. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ цефдиторена в отношении *M. catarrhalis* в различных исследованиях составляют от ≤0,016 до 0,5 мг/л и от ≤0,016 до 0,5 мг/л соответственно. Продукция бета-лактамаз данным возбудителем несколько повышает МПК цефдиторена: МПК₅₀ с ≤0,008 до 0,06–0,12 мг/л, МПК₉₀ с ≤0,03 до 0,25–0,5 мг/л [30, 31, 35, 37].

Staphylococcus aureus. МПК₉₀ цефдиторена для метициллинчувствительных штаммов *S. aureus* составляет по результатам отдельных исследований 0,5–1 мг/л, что сопоставимо со значениями МПК₉₀ цефуроксима и цефдинира, в то время как цефаклор (МПК₉₀ 4–8 мг/л), цефиксим (МПК₉₀ >4–8 мг/л) и цефподоксим (МПК₉₀ 2–>4 мг/л) менее

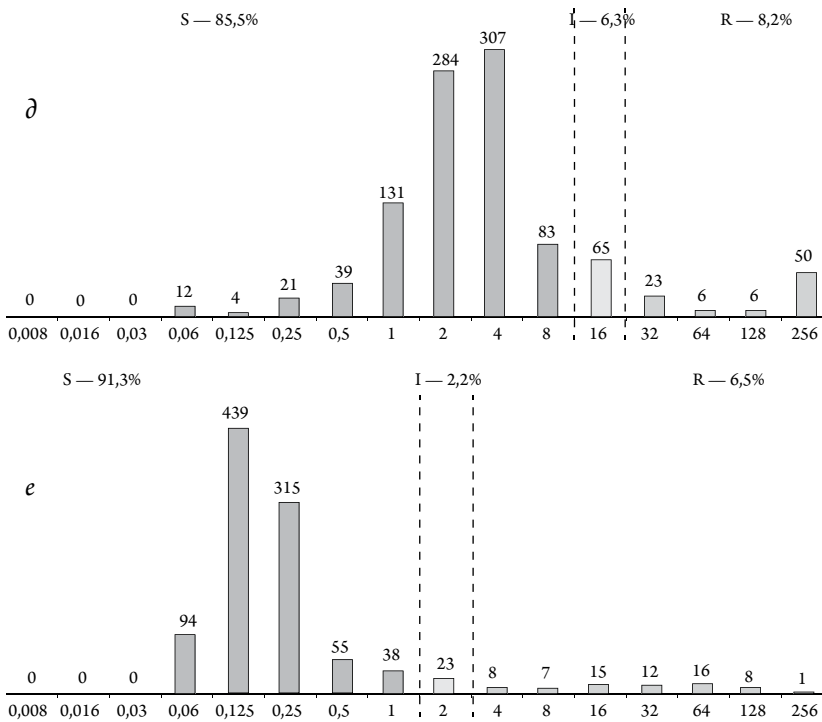


Рис. 2. Распределение значений МПК (в мг/л) пенициллина (а), амоксициллина (б), цефдиторена (в), цефтриаксона (г), цефтибутена (д) и цефиксима (е) для выделенных в России штаммов *S. pneumoniae* (n=1031).

активны [29]. Как и все бета-лактамы (кроме анти-MRSA-цефемов), цефдиторен не активен в отношении MRSA.

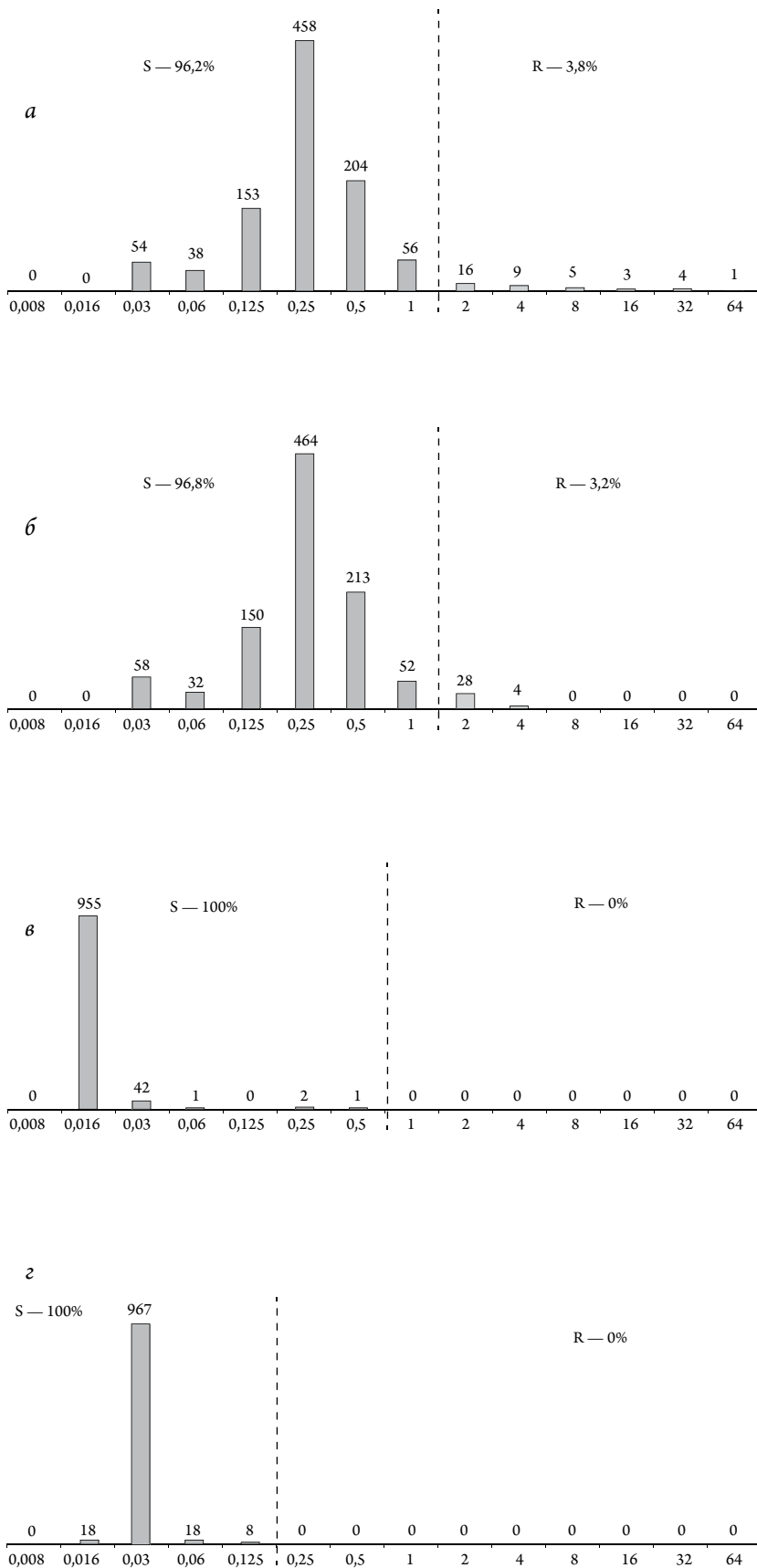
Enterobacteriaceae. Представители семейства *Enterobacteriaceae* редко являются возбудителями нетяжелых внебольничных респираторных инфекций и неосложненных внебольничных ИКМТ, т. е. тех патологий, при которых показан цефдиторен. Поэтому сведения об активности данного препа-

рата против энтеробактерий ограничены. В отдельных исследованиях значения МПК₅₀ и МПК₉₀ цефдиторена в отношении *E. coli* составили от 0,06 до 0,25 мг/л и от 1 до 16 мг/л соответственно. Для *K. pneumoniae* соответствующие значения составили 0,25 мг/л и от 2 до 64 мг/л [31]. Однако эти цифры мало о чем говорят. Как и для других цефалоспоринов III поколения чувствительность энтеробактерий к цефдиторену зависит от наличия конкретных механизмов резистентности и может значительно варьировать. При продукции бета-лактамаз расширенного спектра, гиперпродукции хромосомных бета-лактамаз класса C и карбапенемаз различных классов штамм должен расцениваться как устойчивый к цефалоспорином III поколения, включая цефдиторен. Хотя и при инфекциях мочевых путей цефдиторен официально не показан, определенный интерес представляют данные по активности препарата, полученные в недавно проведенном в Греции исследовании чувствительности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей (рис. 5) [40].

Neisseria gonorrhoeae. Лечение гонококковой инфекции не входит в перечень показаний для применения цефдиторена. Тем не менее, как и все цефалоспорины III поколения, цефдиторен *in vitro* высокоактивен в отношении *N. gonorrhoeae*

Таблица 4. Сравнительная чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *H. influenzae* (n=1001), выделенных в различных регионах России [39]

| Препарат | S, % | I, % | R, % | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|-------------------------|------|------|------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Азитромицин | 99,7 | — | 0,3 | 1 | 2 | 0,06–8 |
| Амоксициллин | 96,2 | — | 3,8 | 0,25 | 1 | 0,03–64 |
| Амоксициллин/клавуланат | 96,8 | — | 3,2 | 0,25 | 0,5 | 0,03–4 |
| Кларитромицин | 97,2 | 2,8 | 0 | 4 | 8 | 0,06–16 |
| Ко-тримоксазол | 70,8 | 4,8 | 24,4 | 0,125 | 8 | 0,03–32 |
| Левифлоксацин | 100 | 0 | 0 | 0,015 | 0,03 | 0,008–0,125 |
| Тетрациклин | 96,7 | 0,2 | 3,1 | 0,25 | 0,5 | 0,06–32 |
| Цефдиторен | 100 | — | 0 | 0,015 | 0,015 | 0,015–0,5 |
| Цефиксим | 100 | 0 | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,03–8 |
| Цефтибутен | 100 | — | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,03–16 |
| Цефтриаксон | 100 | — | 0 | 0,03 | 0,03 | 0,03–0,125 |



(МПК₅₀ — 0,015 мг/л, МПК₉₀ — 0,12 мг/л) [31].

Бактерицидная активность

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) — концентрация препарата, необходимая для киллинга 99,9% изначального бактериального инокулюма (или снижение плотности бактерий как минимум на 3lg от изначального уровня), при применении цефдиторена в *in vitro* исследованиях была эквивалентна его МПК или не более чем в 4 раза выше МПК для большинства грам(+) и грам(–) бактерий (*S. pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. aureus*) [41]. В исследованиях, оценивавших кривую гибели бактерий, бактерицидная концентрация цефдиторена через 24 часа экспозиции составляла 0,5 мг/мл как для пенициллиночувствительных, так и для пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* [42]. Более того, концентрация цефдиторена, в 4 раза превышающая МПК, вызывала гибель 99% всех штаммов *S. pneumoniae* уже через 6 часов экспозиции. При этом данный параметр составил 24 часа для ампициллина, цефподоксима и цефдинира и 12 часов — для амоксициллина, цефуросима, цефиксима и цефаклора [42].

Увеличение плотности бактериального инокулюма не оказывало видимого эффекта на значение МБК в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Но в то же время отмечалось незначительное (обычно не более чем в 2 раза) повышение МПК для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [18, 43].

Постантибиотический эффект

После экспозиции цефдиторена в концентрации, в 4 раза превышающей его МПК, постантибиотический эффект составляет от 0 до 5 ч в отношении пенициллин-чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, 1,2–2,5 ч — для пенициллинорези-

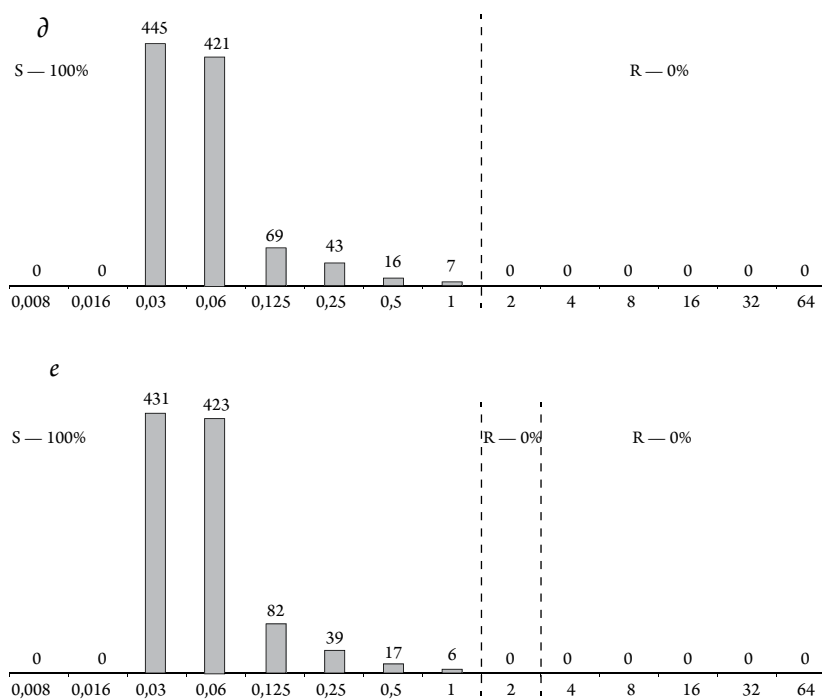


Рис. 3. Распределение значений МПК (в мг/л) амоксициллина (а), амоксициллина/клавуланата (б), цефдиторена (в), цефтриаксона (г), цефтибутена (д) и цефиксима (е) для выделенных в России штаммов *H. influenzae* (n=1001).

стентных штаммов *S. pneumoniae*, 1–1,9 ч — для *S. pyogenes*, 0–1,2 ч — для *S. aureus* и 0–1,75 ч — для *M. catarrhalis*. В отношении гемофильной палочки постантибиотический эффект отсутствует [29].

Оценка фармакодинамического профиля.

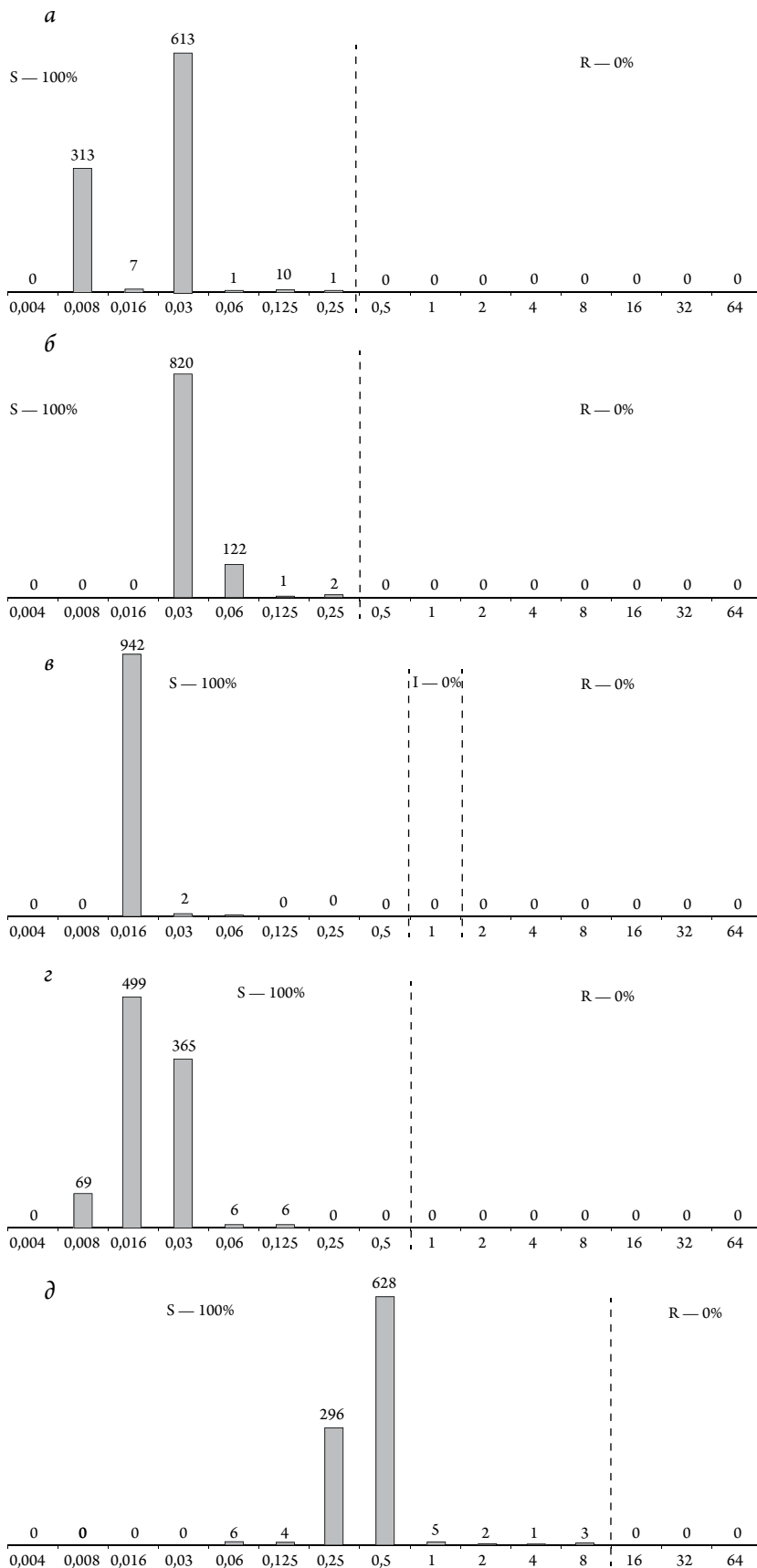
Предиктором эффективности цефдиторена, как и всех бета-лактамов, является время (в % от интервала дозирования препарата), в течение которого

концентрация антибиотика превышает его МПК для конкретного возбудителя ($t > \text{МПК}$). В случае цефалоспоринов, целевое значение $t > \text{МПК}$, необходимое для развития бактерицидного эффекта и эрадикации возбудителя, составляет $\geq 40\%$ от интервала дозирования [44,45]. Максимальная эффективность развивается при значении $t > \text{МПК}$, равном 60–70%. Целевое значение $t > \text{МПК}$, составляющие $\geq 33\%$, может использоваться в качестве «бактериостатического предиктора эффективности», что являлось основой для выработки критериев интерпретации определения чувствительности *Администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) и CLSA*. В последних изданиях рекомендаций CLSI критерии для цефдиторена отсутствуют и для оценки чувствительности *S. pneumoniae* к цефдиторену предлагается использовать результаты определения чувствительности к пенициллину [46–48].

Как видно на рис. 6, при режиме дозирования по 200 мг 2 раза в сутки $t > \text{МПК}$ цефдиторена превышает 40% интервала дозирования в отношении как чувствительных штаммов *S. pneumoniae*, так и промежуточно-резистентных штаммов (МПК — 0,5 мг/л). Причем в отношении последних $t > \text{МПК}$ цефдиторена составляет 54% и выше соответствующего показателя других пероральных бета-лак-

Таблица 5. Сравнительная чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *S. pyogenes* (n=945), выделенных в различных регионах России [39]

| Препарат | S, % | I, % | R, % | МПК _{50'} , мг/л | МПК _{90'} , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|----------------|------|------|------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Азитромицин | 87,5 | 2,2 | 10,3 | 0,06 | 1 | 0,016–128 |
| Амоксициллин | 100 | – | – | 0,03 | 0,03 | 0,03–0,25 |
| Кларитромицин | 95,2 | 1,9 | 2,9 | 0,03 | 0,125 | 0,016–128 |
| Ко-тримоксазол | 99,9 | 0 | 16,1 | 0,125 | 0,125 | 0,06–4 |
| Левофлоксацин | 99,2 | 0,8 | 0 | 0,5 | 1 | 0,016–2 |
| Пенициллин | 100 | – | – | 0,03 | 0,03 | 0,008–0,25 |
| Тетрациклин | 56,1 | 2,1 | 41,8 | 0,125 | 32 | 0,125–64 |
| Цефдиторен | 100 | – | – | 0,016 | 0,016 | 0,016–0,06 |
| Цефтибутен | 100 | – | – | 0,5 | 0,5 | 0,06–8 |
| Цефтриаксон | 100 | – | – | 0,016 | 0,03 | 0,008–0,125 |
| Эритромицин | 94,9 | 1,7 | 3,4 | 0,03 | 0,125 | 0,016–8 |



мов, включая амоксициллин/клавуланат ($t > \text{МПК} - 40\%$). При увеличении дозы цефдиторена до 400 мг 2 раза в сутки становится возможным достижение $t > \text{МПК}$ более 40% даже в отношении пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* (рис. 6) [49–51].

Данные другого исследования I фазы (проводилось у лиц европеоидной расы) продемонстрировали, что применение цефдиторена в дозе 400 мг 2 раза в сутки давало $t > \text{МПК}$ общей фракции препарата около 55% для штаммов с МПК 0,5 мг/л, 68% — для штаммов с МПК 0,25 мг/л, 81% — при МПК 0,12 мг/л и 94% — при МПК 0,06 мг/л [52].

Классически считается, что только несвязанная (с белками крови) фракция антибиотиков является микробиологически активной. Однако обратимость связи с белками и динамический характер этого процесса заставляют усомниться в абсолютности этого представления даже для препаратов с высокой степенью связывания с белками [53]. В организме человека 88% цефдиторена находится в связанном с белками состоянии. Исходя из этого можно было бы предположить, что высокая степень связывания с белками способна снижать активность препарата *in vivo*. Показатели степени связывания цефдиторена с белками у человека и мышей практически не различаются, поэтому экстраполяция результатов экспериментальных работ на мышах представляет существенный интерес. В модели пневмококкового сепсиса у мышей, вызванного штаммами с очень высокими значениями МПК цефдиторена (1–2 мг/л), выжило 100% инфицированных животных, при том что $t > \text{МПК}$ для общей фракции препарата было ~35%, несвязанной фракции — ~20%. В контрольной группе животных, не получавших антибиотик, летальность составила 100% [54]. В другой *in vitro* фармакодинамической модели, симулиру-

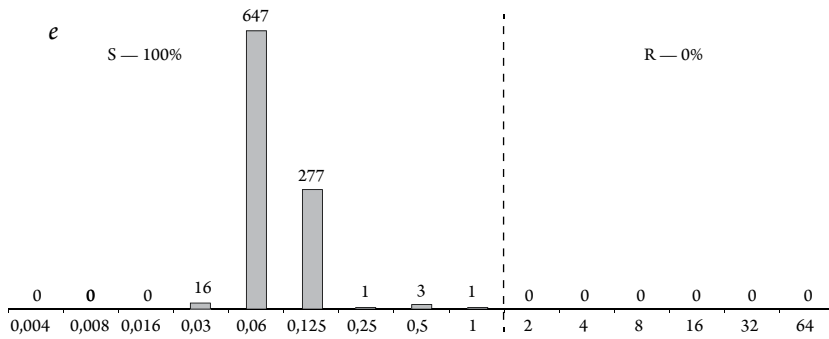


Рис. 4. Распределение значений МПК (в мг/л) для пенициллина (а), амоксициллина (б), цефдиторена (в), цефтриаксона (з), цефтибутена (д) и цефиксима (е) для выделенных в России штаммов *S. pyogenes* (n=945).

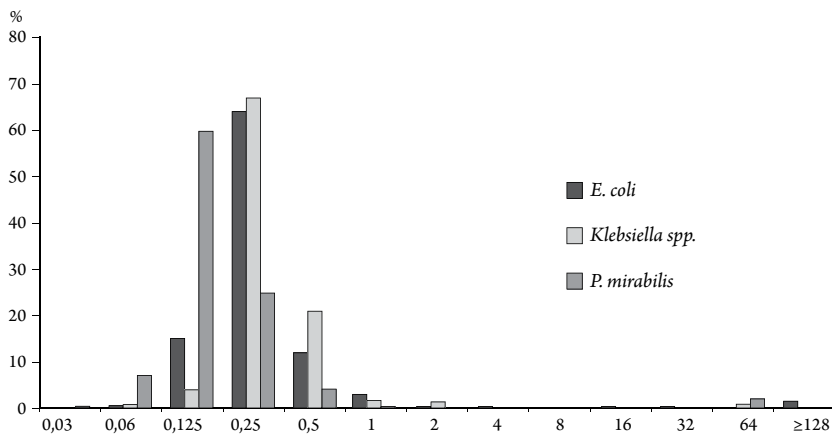


Рис. 5. Распределение (в %) значений МПК цефдиторена для штаммов энтеробактерий (n=563), выделенных в 2005–2007 гг. при внебольничных инфекциях мочевых путей в Греции [40].

ющей в том числе 86% связывание с альбуминами, снижение числа бактериальных клеток (2 штамма с МПК 0,25 мг/л) на 99,9% происходило при значении $t > \text{МПК}$ несвязанной фракции цефдиторена, равном лишь ~20% от интервала дозирования [55].

При имитационном моделировании по методу Монте-Карло (использованы данные исследования I фазы [52]) с использованием «бактериостатического целевого значения» $t > \text{МПК}$ (33% — для общей фракции препарата) сделан вывод, что штаммы с МПК $\leq 0,5$ мг/л «перекрываются» при применении терапевтических доз цефдиторена. Для несвязанной фракции — соответствующее значение МПК составило бы 0,25 мг/л [47]. При использовании «классического» для цефалоспоринов целевого значения $t > \text{МПК}$, равного 40%, и расчета, исходя из несвязанной фракции препарата, уверенно «перекрываются» должны штаммы с МПК $\leq 0,12$ мг/л [47]. Таким образом, пограничная концентрация, разделяющая чувствительные и нечувствительные штаммы, должна находиться в диапазоне от 0,12 до 0,5 мг/л.

Исследование, направленное на изучение фармакодинамической активности цефдиторена в отношении *H. influenzae*, показало, что препарат оказывает бактерицидное действие на данный возбудитель в течение интервала дозирования вне зависимости от продукции β -лактамаз или наличия мутаций гена *ftsI* [56].

При моделировании исходов лечения инфекционных обострений хронической обструктивной болезни лёгких был сделан вывод о том, что с фармакодинамической точки зрения цефдиторен является одним из самых перспективных препаратов для терапии данного заболевания [57].

Результаты клинических исследований

Инфекции верхних дыхательных путей

Стрептококковый тонзиллит/фарингит. До регистрации препарата было проведено 3 контролируемых многоцентровых исследования цефдиторена в сравнении с феноксиметилпенициллином у пациентов в возрасте ≥ 12 лет со стрептококковым тонзиллитом/фарингитом. Суммарно в эти исследования были включены 1322 пациента. При объединенном анализе результатов не было выявлено статистически значимых различий в клинической эффективности цефдиторена и феноксиметилпенициллина, которая составила в зависимости от исследования от 89,4 до 95,3% [58]. Частота эрадикации *S. pyogenes* была выше при терапии цефдитореном, как на момент окончания терапии (90,4 и 82,7% соответственно; $p=0,002$), так и на контрольном визите (84,7 и 76,7% соответственно; $p=0,008$) [58]. Из объединенного анализа видно, что при терапии цефдитореном эрадикация возбудителя происходила чаще, чем при применении феноксиметилпенициллина. Исследователи предположили, что персистенция возбудителя при лечении пенициллинами может быть связана с разрушением их β -лактамазами «сопутствующей микрофлоры».

В этой связи интерес представляет метаанализ, демонстрирующий значимо более высокую частоту микробиологической неэффективности пенициллинов в сравнении с цефалоспоридами [59].

В этой связи интерес представляет метаанализ, демонстрирующий значимо более высокую частоту микробиологической неэффективности пенициллинов в сравнении с цефалоспоридами [59].

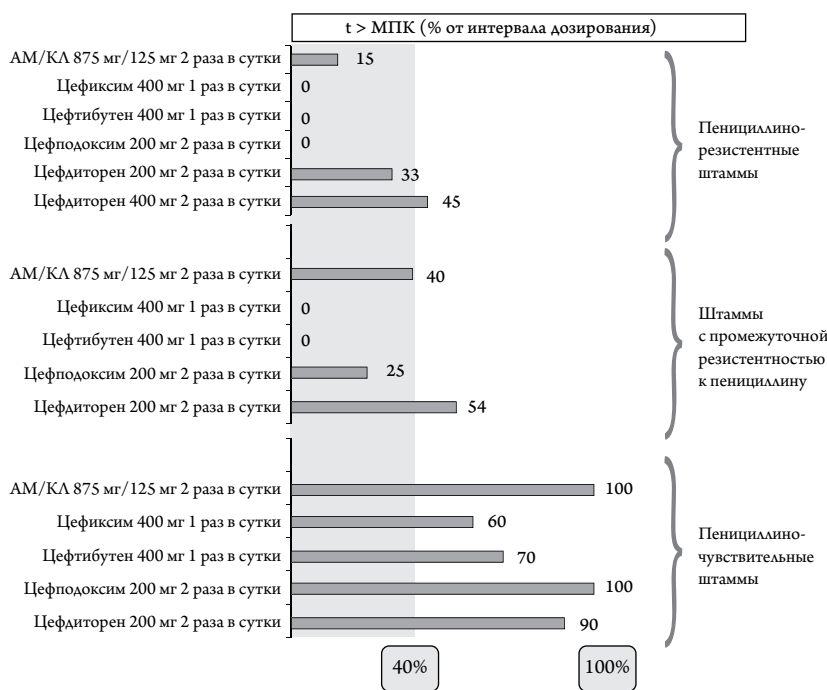


Рис. 6. Время поддержания концентрации выше МПК ($t > \text{МПК}$) в отношении *S. pneumoniae* для пероральных бета-лактамов [49–51]. АМ/КЛ – амоксициллин/клавуланат.

Подобная «ко-патогенность» также была показана в *in vitro* фармакодинамической модели (в расчет бралась несвязанная фракция препаратов), симулирующей следующие режимы терапии: 875 мг амоксициллина 3 раза в сутки, 875/125 мг амоксициллина/клавуланата 2 раза в сутки, 400 мг цефдиторена 2 раза в сутки с использованием инокулюмов монокультур и смешанных культур (в пропорциях 1:1:1) одного штамма *S. pyogenes*, одного пенициллинорезистентного штамма *S. pneumoniae*, одного β -лактамазо-продуцирующего штамма *H. influenzae* и одного VLPACR штамма *H. influenzae* [60]. После 24-часовой экспозиции амоксициллин эрадикаровал монокультуру *S. pyogenes*, но не мог полностью эрадикаровать данный микроорганизм в смешанных культурах, содержащих *H. influenzae* [60]. В то же время цефдиторен был одинаково эффективен как в отношении монокультур *S. pyogenes*, так и в отношении смешанных культур с *H. influenzae* [60].

Результаты еще двух исследований эффективности цефдиторена при стрептококковом тонзиллите/фарингите у детей были недавно опубликованы [61, 62]. В одном из них сравнивалась терапия цефдитореном (3 мг/кг 3 раза в сутки, 5 дней) и амоксициллином (10 мг/кг 3 раза в сутки, 10 дней). В исследование было включено 258 пациентов [61]. Эрадикация *S. pyogenes* была достиг-

нута в 100% случаев при терапии амоксициллином и в 99% – при терапии цефдитореном. Рецидивы заболевания документированы у 15 пациентов, получавших амоксициллин и у 8 пациентов, получавших цефдиторен [61]. Во втором исследовании изучалась эффективность 5-дневных (77 пациентов) и 10-дневных (149 пациентов) курсов терапии цефдитореном (3 мг/кг 3 раза в сутки, максимально 300 мг/сут) у детей со стрептококковым тонзиллитом/фарингитом [60]. Частота неэффективности значительно не различалась в обеих группах (9,1 и 11,4% соответственно), однако число рецидивов было выше у пациентов, получавших 5-дневный курс терапии (9,1% в сравнении с 0,7% соответственно; $p=0,03$) [62].

Острый синусит. Было проведено три исследования, сравнивающих эффективность лечения взрослых пациентов с острым синуситом при применении цефдиторена в сравнении с цефуросимом или амоксициллином/клавуланатом.

Всего в эти три исследования было включено 1819 пациентов. При объединенном анализе результатов не было выявлено достоверных различий между эффективностью цефдиторена и препаратов сравнения как на момент окончания терапии (80,2% в сравнении с 84,8% соответственно), так и на момент визита контроля излечения (71,2% в сравнении с 77,4% соответственно) [58].

Еще одно исследование было проведено в Таиланде для изучения эффективности цефдиторена у детей с острым бактериальным синуситом. При этом дети в исследуемой группе получали цефдиторен в дозе 4–6 мг/кг 2 раза в сутки (максимальная доза 300 мг/сут), в контрольной группе – амоксициллин/клавуланат (80–90 мг/кг по амоксициллину в максимальной дозе 800 мг/сут 2 раза в сутки) в течение 14 дней [63]. Клиническая эффективность была сопоставима в обеих группах (78,8% в сравнении с 84,7% соответственно), так же как и частота рецидивирования симптомов синусита (3,0% в сравнении с 5,6% соответственно) [63].

Инфекции нижних дыхательных путей

Было проведено 7 клинических исследований эффективности цефдиторена при инфекци-

ях нижних отделов дыхательных путей, из них 4 — при *внебольничной пневмонии* (ВП) и 3 — при обострениях *хронической обструктивной болезни лёгких* (ХОБЛ). Был проведен объединённый анализ результатов терапии 4159 пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования цефдиторена при инфекциях нижних отделов дыхательных путей [62]. Препаратами сравнения являлись амоксициллин/клавуланат и цефподоксим при ВП, цефуросим и кларитромицин — при обострениях ХОБЛ.

Объединенный анализ исследований при ВП показал отсутствие значимых различий в частоте ответа на терапию между цефдитореном и препаратами сравнения. При этом клиническая эффективность составляла от 89,2 до 91,8% на момент окончания терапии и от 85,9 до 90,4% на контрольном визите [64].

Клиническая эффективность цефдиторена и препаратов сравнения при обострениях ХОБЛ в объединенном анализе проведенных клинических исследований составила от 85,8 до 91,3% на момент окончания терапии и от 81,2 до 83,3% на контрольном визите, при отсутствии статистически значимых различий между группами терапии [64].

Для оценки микробиологической эффективности цефдиторена при инфекциях нижних отделов дыхательных путей был проведен объединенный анализ результатов клинических исследований цефдиторена при ВП и обострениях ХОБЛ. При этом всего до начала терапии было выделено 1223 предполагаемых возбудителя, включая 406 штаммов *S. pneumoniae* (из них 56 были нечувствительны к пенициллину) и 595 штаммов *H. influenzae* [64]. Не было выявлено значимых различий в частоте эрадикации *S. pneumoniae* (от 88,5 до 92,0%). Среди нечувствительных к пенициллину (МПК $\geq 0,12$ мг/л) штаммов *S. pneumoniae* все 100% ($n=20$) штаммов в группе пациентов, получавших терапию цефдитореном в дозе 400 мг 2 раза в сутки, 84,2% (16 из 19) штаммов в группе пациентов, получавших терапию цефдитореном в дозе 200 мг 2 раза в сутки, и 94,1% (16 из 17) штаммов в группах пациентов, получавших терапию препаратами сравнения, были эрадицированы [64]. Для пенициллинорезистентных (МПК ≥ 2 мг/л) штаммов частота эрадикации составила 94,4% (17 из 18) при обоих режимах терапии цефдитореном, в сравнении с 90,9% (10 из 11) в контрольных группах [64]. Различия в частоте эрадикации *H. influenzae* также были статистически незначимыми (от 82,7 до 86,6%) [64].

В последнее опубликованное исследование эффективности цефдиторена при терапии инфекционного обострения ХОБЛ было включено

40 амбулаторных пациентов с обострениями ХОБЛ лёгкой и средней степени тяжести, получавших терапию цефдитореном (200 мг 2 раза в сутки, 5 дней) или левофлоксацином (500 мг 1 раз в сутки, 7 дней) [65]. В данном исследовании изучались не только клиническая и микробиологическая эффективность терапии, но и её влияние на биомаркеры воспаления. Авторы исследования отмечают, что терапия цефдитореном ассоциировалась со значительным снижением IL-6 и KL-6 — двух важнейших медиаторов воспаления, в том числе ответственных за повреждение эпителия дыхательных путей. Снижение KL-6 и IL-6 было зафиксировано во всей популяции пациентов (с 19 ± 11 UI/мл до 6 ± 8 UI/мл, $p=0,0001$ для KL-6 и с $13,35 \pm 16,41$ пг/мл до $3,0 \pm 4,7$ пг/мл, $p=0,0001$), получавших терапию. На момент отмены терапии клиническая эффективность составила 80% в группе цефдиторена и 75% — в группе левофлоксацина. Эрадикация возбудителя была достигнута у 85% пациентов. Оба режима терапии хорошо переносились больными. В результате исследователи заключили, что цефдиторен является адекватным выбором в терапии инфекционных обострений ХОБЛ в амбулаторных условиях. Результаты данного исследования подтверждают ранее полученные данные фармакодинамического моделирования, согласно которому именно бета-лактамы (цефдиторен и амоксициллин/клавуланат) и фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), но не макролиды и не амоксициллин являются наиболее адекватными препаратами для лечения обострений ХОБЛ [57].

Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей

Эффективность цефдиторена оценивалась в двух рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях у пациентов ≥ 12 лет с легкими и среднетяжелыми неосложненными инфекциями кожи и мягких тканей (целлюлит, раневые инфекции, простые абсцессы). В обоих исследованиях был идентичный дизайн, оба были проведены в США, результаты их репортировались одновременно [66]. В исследованиях сравнивалась терапия цефдитореном в дозе 200 мг или 400 мг 2 раза в сутки с терапией цефуросимом аксетиллом (250 мг 2 раза в сутки) или цефадроксиллом (500 мг 2 раза в сутки). Длительность терапии для всех режимов составляла 10 дней. Наиболее часто выделяемыми возбудителями были *S. aureus* (54%), *S. pyogenes* и *Peptostreptococcus* spp. Несмотря на большое число включенных в данные исследования пациентов (>1600), микробиологически оценива-

емая популяция составила лишь ~55% ввиду низкой частоты положительного результата микробиологического исследования на момент включения пациента в исследование [66]. Частота клинического выздоровления при терапии цефдитореном (81,5–85,3%), была сопоставима с таковой при терапии цефуросимом аксетилом и цефадросилом. Бактериологическая эффективность составила 80,9–87,4, 88,6 и 76,6% для групп терапии цефдитореном, цефуросимом аксетилом и цефадросилом соответственно. Частота эрадикации возбудителя при терапии цефдитореном в дозе 200 мг 2 раза в сутки была значимо выше, чем при терапии цефадросилом ($p=0,018$), но в то же время значимо ниже, чем при терапии цефуросимом аксетилом ($p=0,043$); для режима терапии цефдитореном по 400 мг 2 раза в сутки значимой разницы с режимами сравнения не было [66].

Профиль безопасности

Данные по безопасности цефдиторена получены в ходе 13 клинических исследований, в которые в общей сложности было включено около 6 тыс. пациентов с внебольничными инфекциями.

В объединенном анализе была оценена безопасность применения препарата у 4592 пациентов, получивших хотя бы одну дозу цефдиторена [67]. В подавляющем большинстве случаев *нежелательные лекарственные реакции* (НЛР) были легкой или средней степени тяжести и самостоятельно разрешались. Не было зарегистрировано летальных случаев и постоянной утраты функции какого-либо органа. Наиболее часто регистрируемыми НЛР являлись диарея (9,9%), вагиноз (3,9%), тошнота (3,5%), боль в животе (1,8%) и диспепсия (1,1%). Частота отмены препарата в связи с развитием НЛР составила всего 2,6% [67].

В большинстве исследований профиль безопасности цефдиторена был сопоставим с таковым препаратов сравнения (цефуросим аксетил, цефподоксим проксетил, цефадросил, кларитромицин, амоксициллин/клавуланат, феноксиметилпенициллин).

Единственным препаратом, с которым была зафиксирована статистически значимая разница в общей частоте развития НЛР, являлся кларитромицин (36% — в группе кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки — 10 дней; 26% — в группе цефдиторена по 200 мг 2 раза в сутки — 10 дней; $p \leq 0,05$) [68]. Кроме того, в одном исследовании частота развития тошноты была достоверно ниже у пациентов, получавших терапию цефдитореном в дозе 200 мг 2 раза в сутки, по сравнению с цефуросимом аксетилом (1% vs. 7%; $p=0,006$) [69]. В то же время в нескольких исследованиях частота развития диареи была выше при терапии цефдитореном в дозе 400 мг 2 раза в сутки в сравнении с цефуросимом аксетилом (19% vs. 7%; $p < 0,001$), цефадросилом (19% vs. 8%; $p < 0,001$), кларитромицином (15% vs. 10%; $p \leq 0,05$) и цефподоксимом проксетилом (7,5% vs. 3,2%; $p=0,037$), а также при терапии цефдитореном в дозе 200 мг 2 раза в сутки в сравнении с цефуросимом аксетилом (14% vs. 7%; $p < 0,001$), цефадросилом (14% vs. 8%; $p < 0,001$) и феноксиметилпенициллином (3% vs. 1%; $p \leq 0,05$) [66, 70–72]. При этом частота отмены цефдиторена во всех приведенных исследованиях не отличалась от таковой в группах сравнения.

Значимые нарушения лабораторных показателей (не связанные с приемом исследуемого препарата), отмечавшиеся у более 1% пациентов, получавших цефдиторен: гематурия — 3,1%, лейкоцитурия — 2,3%, снижение гематокрита — 2,2%, повышение уровня глюкозы — 1,1% [11]. Прием цефдиторена пивоксила может сопровождаться снижением уровня карнитина в сыворотке крови. Однако при коротких курсах терапии развитие значимой недостаточности карнитина является маловероятным [20].

Одобрены в РФ показания к применению и режимы дозирования цефдиторена

Взрослые и дети старше 12 лет. Рекомендуемые показания и режимы дозирования цефдиторена приведены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендуемые показания и режимы дозирования*

| Инфекционные заболевания | Доза** | Длительность терапии |
|--|--------------------|----------------------|
| Острый синусит | 200 мг 2 р/сут | 10 дней |
| Острый тонзиллит/фарингит | 200 мг 2 р/сут | 10 дней |
| Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких | 200 мг 2 р/сут | 5 дней |
| Внебольничная пневмония | 200–400 мг 2 р/сут | 14 дней |
| Неосложненные ИКМТ | 200 мг 2 р/сут | 10 дней |

Примечание. * указанные в российской инструкции к препарату; ** принимать во время еды

Пациенты пожилого возраста. Для пожилых пациентов, за исключением случаев тяжелого нарушения функции печени и/или почек, коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек. У пациентов с легким нарушением функции почек коррекции дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) рекомендованная доза не должна превышать 200 мг два раза в день. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) максимальная суточная доза не должна превышать 200 мг. У пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендованная доза не установлена.

Нарушение функции печени. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (классы А или В по Чайлд-Пью). При тяжелой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) данные, позволяющие назначить рекомендованную дозу, не получены.

Заключение

В последнее десятилетие число новых антибактериальных препаратов, как входящих в клиническую практику, так и находящихся в стадии разработки, значительно снизилось. Да, в первую очередь это является проблемой терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными грам(–) бактериями. Но ведь и для терапии внебольничных инфекций принципиально новых препаратов на рынок давно не выходило. Поэтому на фоне возрастающей антибиотикорезистентности определенный интерес представляют ранее разработанные антибиотики, имеющие те или иные ранее недооцененные преимущества, в первую очередь микробиологические. Пероральный

цефалоспорин III поколения цефдиторен является одним из таких препаратов. В первую очередь он интересен наиболее «сбалансированным» спектром активности среди пероральных цефалоспоринов. Так, в отличие от цефалексина, цефуроксима, цефиксима и цефтибутена, цефдиторен высокоактивен в отношении всех основных «типичных» бактериальных возбудителей внебольничных респираторных инфекций и инфекций кожи и мягких тканей: *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Фармакокинетический профиль цефдиторена позволяет назначать его 2 раза в сутки. Клиническая и микробиологическая эффективность цефдиторена подтверждены целым рядом рандомизированных клинических исследований. Фармакодинамическое моделирование показывает некоторые преимущества данного препарата, в сравнении с другими пероральными бета-лактамами, в отношении грам(+) бактерий, включая штаммы *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину. Данные факторы, наряду с хорошим профилем безопасности, делают цефдиторен интересным выбором в терапии внебольничных инфекций кожи и мягких тканей и, особенно, внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Причем цефдиторен может применяться не только для стартовой пероральной терапии внебольничной пневмонии, острого синусита, обострений хронического бронхита и стрептококкового тонзиллита/фарингита в амбулаторных условиях, но и как препарат для ступенчатой терапии внебольничных инфекций у госпитализированных пациентов, являясь в данном случае единственным адекватным пероральным бета-лактамом для перехода с терапии парентеральными цефалоспоридами III поколения.

Литература

1. Sakagami K., Atsumi K., Yamamoto Y., et al. Synthesis and oral activity of pivaloyloxymethyl-7-I(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3(Z)-(4-methyl-ol-5-yl)vinyl-3-cephem-carboxylate (ME1207) and its related compound. *Chem Pharm Bull* 1991; 39:2433-6.
2. Spectracef [package insert]. Lake Forest, Ill: TAP Pharmaceuticals; 2001.
3. Kuti J.L., Quintiliani R. Cefditoren pivoxil: a novel broad-spectrum oral cephalosporin. *Formulary* 2001; 36:265-75.
4. Yamada M., Watanabe T., Miyara T., et al. Crystal structure of cefditoren complexed with *Streptococcus pneumoniae* penicillin-binding protein 2X: structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:45-50.
5. Guay D.R. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clin Ther* 2001; 23:1924-37.
6. Li J.T., Hou F., Lu H., Li T.Y., Li H. Phase 1 clinical trial of cefditoren pivoxil (ME 1207): pharmacokinetics in healthy volunteers. *Drugs Exp Clin Res* 1997; 23:145-50.
7. Guay D. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clinical therapeutics* 2001; 23:1924-37.
8. TAP Pharmaceuticals Inc. Spectracef (cefditoren) package insert. Lake Forest, IL; 2001.
9. Tedec-Meiji Farma S.A. Summary of product characteri-

- stics: Spectracef® film-coated tablets. Madrid: Tedec-Meiji Farma S.A., 2004.
10. Sawchuk R.J., Mulford D.J., Mayer M.D. Pharmacokinetics of a new cephalosporin. *J Respir Dis* 2001; 22(suppl 8):43-51.
 11. Purdue Pharmaceutical Products L.P. Package insert: Spectracef tablets (cefditoren pivoxil). Available from URL: <http://www.pharma.com/PI/Prescription/spectracef.pdf>
 12. Mayer M., Mulford D., Witt G. Pharmacokinetics of cefditoren in blister fluid and plasma [abstract no. 656]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
 13. Mulford D., Mayer M., Witt G. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of cefditoren [poster no. 310]. 40th Inter science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
 14. Mulford D., Mayer M., Witt G. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of cefditoren [poster no. 311]. 40th Inter science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
 15. Mayer M., Mulford D., Witt G. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of cefditoren [poster no. 312]. 40th Inter science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
 16. Mayer M., Mulford D., Witt G. Effect of an H₂ receptor antagonist or an antacid on the pharmacokinetics of cefditoren [poster no. 313]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
 17. Kinzig-Schippers M., Hinder M., Geohler K., et al. Tissue penetration of cefditoren (CEE) into bronchial mucosa (BM) and epithelial lining fluid (ELF) in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy [abstract no. 946]. 41st Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16-19; Chicago.
 18. Felmingham D., Robbins M.J., Ghosh G., et al. An *in vitro* characterization of cefditoren, a new oral cephalosporin. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20:127-47.
 19. Sevillano D., Aguilar L., Alou L., et al. Urine bactericidal activity against *Escherichia coli* isolates exhibiting different resistance phenotypes/genotypes in an *in vitro* pharmacodynamic model simulating urine concentrations obtained after oral administration of a 400-milligram single dose of cefditoren-pivoxil. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1184-86.
 20. Brass E.P. Pivalate-generating prodrugs and carnitin homeostasis in man. *Pharmacol Rev* 2002; 54:589-98.
 21. Brass E.P., Mayer M.D., Mulford D.J., Stickler T.K., Hoopel C.L. Impact on carnitine homeostasis of short-term treatment with the pivalate prodrug cefditoren pivoxil. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:338-47.
 22. Mulford D., Mayer M., Witt G. Effect of cefditoren on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol [abstract no. 314]. 40th Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto.
 23. Tomasz A., Holtje J.V. Murein hydrolases and the lytic and killing action of penicillin. In: *Microbiology*. Schlessinger D. ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1977, pp. 209-15.
 24. Holtje J.V., Tomasz A. Lipoteichoic acid: a specific inhibitor of autolysin activity in pneumococcus. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975; 72:1690-4.
 25. Tomasz A. The mechanism of the irreversible antimicrobial effects of penicillins: how the β -lactam antibiotics kill and lyse bacteria. *Annu Rev Microbiol* 1979; 33:113-37.
 26. Nagai K., Davies T., Jacobs M., et al. Affinity of penicillin-binding proteins (PBP) 1A, 2X and 2B for amoxicillin (AX), cefditoren (CD) and other β -lactams among 18 *Streptococcal pneumoniae* (Sp) clinical isolates [abstract no. 647a]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16-19; Chicago.
 27. Watanabe Y., Hatano K., Matsumoto Y., et al. *In vitro* antibacterial activity of FK041, a new orally active cephalosporin. *J Antibiot (Tokyo)* 1999; 52:649-59.
 28. Shimizu M., Takata T., Masuyoshi S., et al. Antibacterial activity, bactericidal effect and β -lactamase stability of CDTR, and its binding affinity to PBPs against clinical isolate of *Haemophilus influenzae*. *Jpn J Chemother* 1995; 43:815-20.
 29. Wellington K., Curran M.P. Cefditoren pivoxil. A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2004; 64:2597-618.
 30. Tempera G., Furneri P.M., Carlone N.A., et al. Antibiotic susceptibility of respiratory pathogens recently isolated in Italy: focus on cefditoren. *J Chemother* 2010; 22:153-9.
 31. Biedenbach D.J., Jones R.N. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64:202-12.
 32. Fenoll A., Gimenez M.J., Robledo O., et al. Influence of penicillin/amoxicillin non-susceptibility on the activity of third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:75-80.
 33. Fritsche T.R., Biedenbach D.J., Jones R.N. Update of the activity of cefditoren and comparator oral beta-lactam agents tested against community-acquired *Streptococcus pneumoniae* isolates (USA, 2004-2006). *J Chemother* 2008; 20:170-4.
 34. Seral C., Suarez L., Rubio-Calvo C., et al. *In vitro* activity of cefditoren and other antimicrobial agents against 288 *Streptococcus pneumoniae* and 220 *Haemophilus influenzae* clinical strains isolated in Zaragoza, Spain. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:210-5.
 35. Stefani S., Mezzatesta M.L., Fadda G., et al. Antibacterial activity of cefditoren against major community-acquired respiratory pathogens recently isolated in Italy. *J Chemother* 2008; 20:561-9.
 36. Козлов Р.С. Перспективы применения новых цефалоспоринов в терапии пневмококковых инфекций. *Пульмонология* 2011; (3):53-8.
 37. Biedenbach D.J., Jones R.N., Fritsche T.R. Antimicrobial activity of cefditoren tested against contemporary (2004-2006) isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* responsible for community-acquired respiratory tract infections in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61:240-4.

38. Garcia-De-Lomas J., Lerma M., Cebrian L., et al. Influence of *Haemophilus influenzae* beta-lactamase production and/or first gene mutations on *in vitro* activity of and susceptibility rates to aminopenicillins and second- and third-generation cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:190-2.
39. Report on multicenter study of susceptibility to ceftidoren of clinical strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pyogenes* in Russia. Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, 2010 (data on file).
40. Hatzaki D., Poulakou G., Katsarolis I., et al. Ceftidoren: comparative efficacy with other antimicrobials and risk factors for resistance in clinical isolates causing UTIs in outpatients. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:228-37.
41. Jones R.N., Pfaller M.A., Jacobs M.R., et al. Ceftidoren *in vitro* activity and spectrum: a review of international studies using reference methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:1-14.
42. Spangler S.K., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Time-kill studies on susceptibility of nine penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to ceftidoren compared with nine other β -lactams. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:141-8.
43. Soriano F., Coronel P., Gimeno M., et al. Inoculum effect and bactericidal activity of ceftidoren and other antibiotics against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:761-3.
44. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-10.
45. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H., et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.
46. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA; 2009.
47. Granizo J.J., Sódaba B., Honorato J., et al. Monte Carlo simulation describing the pharmacodynamic profile of ceftidoren in plasma from healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:396-8.
48. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA; 2013.
49. Clark C.L., Nagai K., Dewasse B.E., Pankuch G.A., Ednie L.M., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Activity of ceftidoren against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:33-41.
50. Blasi F., Concia E., Mazzei T., Moretti A.M., Nicoletti G., Novelli A., Tempera G. Role of the oral beta-lactams in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis: critical analysis and therapeutics recommendations. *J Chemother* 2010; 22 (Suppl 1):3-4.
51. Di Marco F., Braidò F., Santus P., Scichilone N., Blasi F. The role of ceftidoren in the treatment of lower community-acquired respiratory tract infections (LRTIs): from bacterial eradication to reduced lung inflammation and epithelial damage. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18:321-32.
52. Sadaba B., Azanza J.R., Quetglas E.G., et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic serum and urine profile of ceftidoren following single-dose and multiple twice- and thrice-daily regimens in healthy volunteers: a phase I study. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20:51-60.
53. Soriano F., Giménez M.-J., Aguilar L. Ceftidoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. *Drug Design, Development and Therapy* 2011; 5:85-94.
54. Cafini F., Yuste J., Giménez M.J., et al. Enhanced *in vivo* activity of ceftidoren in pre-immunized mice against penicillin-resistant *S. pneumoniae* (serotypes 6B, 19F and 23F) in a sepsis model. *PLoS One* 2010; 5(8):e12041.
55. Sevillano D., Aguilar L., Alou L., et al. High protein binding and cidal activity against penicillin-resistant *S. pneumoniae*: a ceftidoren *in vitro* pharmacodynamic simulation. *PLoS One* 2008; 3(7):e2717.
56. Alou L., Gimenez M.J., Sevillano D., et al. Are β -lactam breakpoints adequate to define non-susceptibility for all *Haemophilus influenzae* resistance phenotypes from a pharmacodynamic point of view? *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:652-7.
57. Canut A., Martín-Herrero J., Labora A., Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:605-12.
58. Granizo J.J., Gimenez M.J., Barberan J., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L. Efficacy of ceftidoren in the treatment of upper respiratory tract infections: a pooled analysis of six clinical trials. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21:14-21.
59. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1526-34.
60. Sevillano D., Aguilar L., Alou L., et al. Beta-lactam effects on mixed cultures of common respiratory isolates as an approach to treatment effects on nasopharyngeal bacterial population dynamics. *PLoS One* 2008; 3(12):e3846.
61. Ozaki T., Nishimura N., Suzuki M, et al. Five-day oral ceftidoren pivoxil versus 10-day oral amoxicillin for pediatric group A streptococcal pharyngotonsillitis. *J Infect Chemother* 2008; 14:213-218.
62. Kikuta H., Shibata M., Nakata S., et al. Comparative study of 5-day and 10-day ceftidoren pivoxil treatments for recurrent group A beta-hemolytic *Streptococcus* pharyngitis in children. *Int J Pediatr* 2009; 86:3608.
63. Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of ceftidoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther* 2008; 30:1870-9.

64. Granizo J.J., Giménez M.J., Barberón J., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L. The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: a pooled analysis of seven clinical trials. *Clin Ther* 2006; 28:2061-9.
65. Blasi F., Tarsia P., Mantero M., Morlacchi L.C., Piffer F. Cefditoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9:55-64.
66. Bucko A.D., Hunt B.J., Kidd S.L., et al. Randomized, double-blind, multicenter comparison of oral cefditoren 200 or 400 mg bid with either cefuroxime 250 mg bid or cefadroxil 500 mg bid for the treatment of uncomplicated skin and skin-structure infections. *Clin Ther* 2002; 24 (7): 1134-47.
67. Granizo J.J., Aguilar L., Gimenez M.J., Coronel P., Gimeno M., Prieto J. Safety profile of cefditoren. A pooled analysis of data from clinical trials in community-acquired respiratory tract infections. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:57-61.
68. Tucker R., Rhudy J., Hunt B., et al. Safety and efficacy of cefditoren in acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) [abstract no. 836 plus poster]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto, 495.
69. Henry D.C., Poling T.L., Bettis R.B., et al. A double-blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB. *J Respir Dis* 2001; 22 (8 Suppl.):69-74.
70. Fogarty C.M., Cyganowski M., Palo W.A., et al. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. *Clin Ther* 2002; 24(11): 1854-70.
71. van Zyl L., le Roux J.G., LaFata J.A., et al. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2002; 24(11): 1840-53.
72. Gooch W., Marsh D., Stickler T., et al. Cefditoren is safe and effective treatment for streptococcal pharyngitis [abstract no. 837 plus poster]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sep 17-20; Toronto, 495.

Дозирование ванкомицина у пациентов на гемодиализе

А. С. Иванов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инфекционные осложнения, вызванные грам(+) возбудителями, представляют серьезную проблему для пациентов в отделениях гемодиализа, нуждающихся в постоянном сосудистом доступе. Одной из основных проблем при этом является терапия инфекций, вызванных штаммами *Staphylococcus aureus*, резистентными к бета-лактамам (MRSA). Ключевое значение для лечения таких инфекций имеет ванкомицин. Однако традиционный подход к дозированию ванкомицина у пациентов на гемодиализе недостаточно эффективен в настоящее

время. В большинстве случаев он не позволяет получать адекватные остаточные концентрации в крови ванкомицина и обеспечивать условия для успешной эрадикации штаммов MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мг/л. Разработан и валидирован в клинических условиях новый протокол дозирования ванкомицина у пациентов, нуждающихся в гемодиализе.

Ключевые слова: ванкомицин, метициллинорезистентные стафилококки, гемодиализ, протокол дозирования.

Vancomycin Dosing in Hemodialysis Patients

A. S. Ivanov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Infectious complications constitute a serious challenge for patients receiving hemodialysis. With regard to the broad spread of *S. aureus* isolates with lost susceptibility to β -lactams (MRSA) vancomycin is key option for treatment of these infections. However, conventional dosing protocol in this patients population is not sufficiently effective at present. It does not allow to achieve

necessary trough serum vancomycin concentrations and to ensure pharmacodynamic conditions for successful eradication of MRSA with MIC of vancomycin ≥ 1 mg/l. New dosing protocol was developed and clinically validated recently.

Key words: hemodialysis, vancomycin, antimicrobial therapy, MRSA, dosing protocol.

Рост потребления ванкомицина был обусловлен повышением частоты инфекций, вызванных полирезистентными грам(+) бактериями [1, 2].

Пациенты, регулярно получающие процедуры гемодиализа (ГД), нуждающиеся в постоянном сосудистом доступе, относятся к категории высокого риска развития грамположительных инфекций. Более 60% инфекционных осложнений у пациентов, находящихся на ГД, обусловлены стафилокок-

ками, в первую очередь *S. aureus* [1, 2]. Ванкомицин является одним из наиболее часто применяемых антибиотиков для лечения грамположительных инфекций у данной категории пациентов.

Факторы, влияющие на выбор режима дозирования ванкомицина

Ванкомицин проникает в большинство тканей организма с приблизительным объемом распределения от 0,4 до 1 л/кг, половина введенной дозы ванкомицина связывается с белками. Поэтому этот антибиотик в большинстве случаев дозиру-

Контактный адрес:
Алексей Сергеевич Иванов
Эл. почта: Aleksey.Ivanov@antibiotic.ru

ется в пересчете на массу тела. Ванкомицин не метаболизируется в организме и выводится почками путем гломерулярной фильтрации. Благодаря относительно большому молекулярному весу он в меньшей степени подвержен удалению из крови при ГД.

Ванкомицин характеризуется узким диапазоном терапевтического действия. Так, недостаточные остаточные сывороточные концентрации, не достигающие диапазона от 10 до 20 мг/л, обуславливают высокую частоту клинической неэффективности и связаны с развитием антибиотикорезистентности возбудителей [3], тогда как передозировка ведет к высокому риску развития нефро- и ототоксичности, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек и существенно удлиненным периодом полувыведения [4–6].

Эффективное и безопасное применение ванкомицина для лечения грам(+) инфекционных осложнений у пациентов, получающих ГД, предполагает оценку остаточных сывороточных концентраций антибиотика. Ключевой задачей при выборе режима дозирования является достижение остаточных сывороточных концентраций ванкомицина перед очередным сеансом ГД в диапазоне от 15 до 20 мг/л [3, 5, 7]. Преддиализный остаточный уровень ванкомицина, а также вес тела и продолжительность междиализного периода существенно влияют на поддержание остаточных сывороточных концентраций ванкомицина в рамках целевого диапазона, поэтому должны являться предметом тщательного и постоянного контроля в отделениях гемодиализа. Речь идет о терапевтическом лекарственном мониторинге ванкомицина перед каждым сеансом ГД [7].

Консенсусные рекомендации Американского общества по инфекционным заболеваниям и Американского общества медицинских фармацевтов включают следующие основные положения по дозированию ванкомицина [3, 8]:

- ♦ остаточные (минимальные) сывороточные концентрации ванкомицина следует контролировать для оптимизации терапии, используя их в качестве предиктора эффективности;

- ♦ остаточные сывороточные концентрации целесообразно измерять не ранее, чем перед 4-м введением, когда с наибольшей вероятностью, уже сформировалась равновесная концентрация ванкомицина. Более частый контроль может потребоваться пациентам с непостоянной функцией почек;

- ♦ остаточные сывороточные концентрации ванкомицина должны превышать 10 мг/л;

- ♦ для улучшения проникновения ванкомицина и наиболее вероятного достижения фармакокине-

тических и фармакодинамических целей остаточные уровни от 15 до 20 мг/л рекомендуются для патогенов с МПК ванкомицина ≥ 1 мг/л, а также при осложненных инфекциях (эндокардит, остеомиелит, менингит и внутрибольничная пневмония);

- ♦ для быстрого достижения указанного диапазона концентраций, особенно у пациентов, получающих процедуры ГД с длительными интервалами между введениями, необходимо предусматривать нагрузочную дозу ванкомицина из расчета 25–30 мг/кг актуальной массы тела;

- ♦ при длительных курсах целесообразно контролировать остаточные сывороточные концентрации ванкомицина еженедельно у гемодинамически стабильных пациентов или чаще, если пациенты гемодинамически не стабильны.

Масса тела является ведущим фактором, оказывающим влияние на выбор дозы ванкомицина, но не единственным. Принимая во внимание особенности фармакокинетики у пациентов, находящихся на ГД, на практике чаще используются стандартные протоколы дозирования. Более того, дозирование ванкомицина у пациентов в отделениях ГД существенно зависит от особенностей оснащения диализного центра (типы используемых фильтров, длительность сеансов диализа или интенсивность фильтрационной методики).

Остаточные сывороточные концентрации ванкомицина должны превышать 10 мг/л и оставаться в диапазоне 10–20 мг/л, если *минимальная подавляющая концентрация* (МПК) ванкомицина для *S. aureus* не превышает 1 мг/л [3, 8, 9]. Клинический ответ на терапию ванкомицином хорошо характеризуется отношением *площади под фармакокинетической кривой за 24 ч* (ПФК₂₄) к МПК ванкомицина для возбудителя: соотношение ПФК₂₄/МПК должно превышать 400 [3, 7, 10]. В этом случае эрадикация *S. aureus* является достоверно более вероятной.

Назначение ванкомицина является одним из важнейших способов контроля инфекций у пациентов, получающих ГД, но при оценке необходимости его назначения следует принимать во внимание конкретные показания и придерживаться определенной тактики. Так, например, следует избегать назначения ванкомицина для терапии инфекций, вызванных чувствительными к бета-лактамам микроорганизмами. Эмпирическая терапия ванкомицином может рассматриваться как рациональный подход при высокой частоте MRSA-инфекций в стационаре, но при этом обязательно следует переоценивать целесообразность продолжения его назначения, опираясь на результаты

микробиологического исследования и определения чувствительности возбудителя [11]. Если инфекция у пациентов, находящихся на ГД, обусловлена метициллиночувствительными *S. aureus*, назначение ванкомицина может обеспечивать более низкую частоту осложняющих инфекций (11,7 и 36,7% соответственно, $p=0,001$), однако в целом применение ванкомицина в таких случаях достоверно более часто приводит к неэффективности терапии (31,2 и 13% соответственно, $p=0,02$), чем назначение цефазолина [11, 12]. Мультивариантный анализ как раз и продемонстрировал, что терапия ванкомицином, как и сохранение сосудистого доступа у таких пациентов являются факторами, независимо ассоциированными с терапевтической неэффективностью.

Напротив, если доказано или предполагается, что инфекция вызвана MRSA, ванкомицин является одним из препаратов выбора [3, 13].

С 2006 года *Институтом по клиническим лабораторным стандартам (CLSI)* обновлены рекомендации и снижено пограничное значение концентрации ванкомицина для чувствительных штаммов *S. aureus* с 4 до 2 мг/л. Поводом к этому послужили накопленные сведения о высокой частоте (более 60%) неэффективности терапии инфекций, вызванных *S. aureus* с МПК ванкомицина от 2 до 4 мг/л [14]. Более того, в популяции циркулируют штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК 2 мг/мл), которые формально являются чувствительными [14, 15]. Высокая частота клинической неэффективности терапии и летальности отмечается у пациентов с MRSA инфекцией, обусловленной, в том числе, такими формально чувствительными к ванкомицину штаммами *S. aureus*, для которых МПК ванкомицина ≥ 1 мг/л [15–20]. Для этих штаммов, так же как и для *умереннорезистентных к ванкомицину S. aureus* (VISA), необходимое отношение ПФК₂₄/МПК с высокой степенью вероятности не будет достигнуто, и, следовательно, эрадикации возбудителя не произойдет [10, 15, 20].

В ходе недавних экспериментальных исследований было установлено, что целевое значение отношения ПФК₂₄/МПК, равное 400, не достижимо при использовании рекомендуемых режимов дозирования, если МПК ванкомицина для *S. aureus* составляет 2 мг/л у пациентов с нормальной функцией почек [3]. Было показано, что фиксированная нагрузочная доза 20 мг/кг (или 1000 мг) приводит к формированию субтерапевтических остаточных сывороточных концентраций ванкомицина у половины пациентов [7]. Появление штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину,

включая VISA, часто связано с продолжительной инфузией антибиотика в недостаточно высоких дозах, эквивалентных сывороточной концентрации ванкомицина ниже 10 мг/л [21]. В недавнем исследовании у пациентов с MRSA-бактериемией было отмечено, что неблагоприятные исходы в 16 раз более вероятны у пациентов, у которых остаточные сывороточные уровни ванкомицина не достигали 10 мг/л [22]. В другом проспективном исследовании 414 эпизодов MRSA-бактериемии было показано, что МПК ванкомицина ≥ 2 мг/л являлась предиктором летального исхода. Следовательно, ванкомицин в используемых в настоящее время режимах дозирования уже не может быть оптимальной терапией MRSA-инфекций [18].

Для достижения на практике оптимального значения отношения ПФК₂₄/МПК и принимая во внимание распространенность штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину, необходимо назначать более высокие дозы и получать более высокие остаточные сывороточные концентрации [3]. Несмотря на то что терапия ванкомицином связана с рядом нежелательных реакций, потенциальная польза от более высоких доз преобладает в настоящее время над риском развития в большинстве случаев обратимых нежелательных явлений. С другой стороны, принципиальное значение для минимизации риска их развития имеет предотвращение чрезмерного, клинически необоснованного повышения остаточных сывороточных уровней ванкомицина (особенно выше 25 мг/л) [23]. По сведениям М.Е. Taylor и соавт., для протокола дозирования ванкомицина с нагрузочной дозой 20 мг/кг и поддерживающей дозой 1000 мг в течение последнего часа каждого следующего сеанса ГД средняя остаточная концентрация ванкомицина составляет 19 мг/л. При этом, около 40% уровней превышают верхнюю границу терапевтического диапазона 20 мг/л, а 15% — превышают 25 мг/л [23].

Во избежание высоких пиковых концентраций необходимо увеличивать продолжительность инфузии, если ванкомицин назначается в дозе свыше 1000 мг [3, 7, 24]. Следует принимать во внимание, что клинически значимым фактором риска развития ототоксичности при терапии ванкомицином, независимо от остаточных сывороточных уровней антибиотика, является возраст пациента старше 53 лет [5].

Таким образом, если МПК ванкомицина для микроорганизма (например MRSA) составляет 1 мг/л и вес пациента низкий, традиционный протокол дозирования ванкомицина приемлем. В других случаях, если МПК антибиотика повышается до 2 мг/л, то более высокие дозы и продленное вве-

дение необходимы для достижения целевых значений отношения ПФК₂₄/МПК и остаточных сывороточных концентраций ванкомицина в диапазоне 10–20 мг/л [24]. Таким критериям, по наблюдениям Т. Yamamoto и соавт., могут соответствовать дозы ванкомицина 1500–2000 мг на введение (у пациентов с массой тела до 60 кг). В этих случаях требуется увеличение времени инфузии, поскольку риск развития нежелательных явлений (синдром красной шеи и ототоксичность) напрямую зависит от уровня пиковой сывороточной концентрации ванкомицина [24].

У пациентов, находящихся на ГД, особое значение придается введению нагрузочной дозы. Если при нормальной функции почек период полувыведения составляет 5,6 ч, то у пациентов в терминальной стадии заболевания почек он может достигать 100–200 ч [7, 24]. Таким образом, время достижения равновесной концентрации ванкомицина существенно продлевается без введения нагрузочной дозы.

Традиционный и новый протоколы дозирования ванкомицина

Для лечения инфекционных осложнений у пациентов, находящихся на ГД, наиболее часто в настоящее время применяется так называемый традиционный протокол дозирования ванкомицина, изначально разработанный для достижения преддиализных остаточных сывороточных концентраций антибиотика в диапазоне 5–15 мг/л. Этот протокол предусматривает нагрузочную дозу 1000 мг (20 мг/кг) с последующей поддерживающей дозой 500 мг, которая вводится в течение последних 30 мин. каждого последующего сеанса ГД [9, 12, 25, 26].

В 2012 году S. Zelenitsky и соавт. опубликовали результаты исследования, посвященного разработке и валидации нового протокола дозирования ванкомицина у пациентов, находящихся на ГД. Новый протокол позволяет достигать оптимального в сложившейся клинической ситуации целевого уровня остаточной сывороточной концентрации ванкомицина в диапазоне 15–20 мг/л [27]. Для предсказания значений остаточных сывороточных концентраций ванкомицина авторами была выбрана методика «симуляции» (моделирования) Монте-Карло на основе фармакокинетических показателей, полученных в ранее изученной популяционной фармакокинетической модели ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями, получавших ГД и ванкомицин по традиционному протоколу дозирования (табл. 1) [28]. С применением данной методики была проведена оценка традиционного протокола дозирования, протокола с эмпириче-

ски повышенной на 50% дозировкой ванкомицина, а также оценка нового протокола дозирования ванкомицина, предполагающего изменение дозировки ванкомицина в зависимости от массы тела пациента. Новый протокол дозирования предполагает введение нагрузочной дозы 1000 мг, с поддерживающей дозой 500 мг для пациентов с весом менее 70 кг; 1250 мг с последующей поддерживающей дозой 750 мг у пациентов с весом 70–100 кг; 1500 мг с последующей поддерживающей дозой 1000 мг у пациентов с весом свыше 100 кг (табл. 2). Принимая во внимание преимущества для пациентов из отделений гемодиализа, новый протокол дозирования предполагает введение ванкомицина в ходе сеанса ГД, в течение последних 30–90 мин. каждого сеанса, в зависимости от вводимой дозы [27].

Моделирование исследуемой популяции (500, 1000 и 5000 случаев) продемонстрировало, что используемый в настоящее время протокол назначения ванкомицина субоптимален более чем у трети пациентов (средняя остаточная концентрация ванкомицина составила 11,9 мг/л; 35% уровней были ниже 10 мг/л).

Моделирование протокола с эмпирическим увеличением дозы ванкомицина на 50% показало, что средний поддерживающий остаточный сывороточный уровень ванкомицина составил 17,8 мг/л, однако более 30% уровней превышали 20 мг/л (см. табл. 2).

Для нового протокола дозирования (учитывающего массу тела) спрогнозированный средний остаточный сывороточный уровень ванкомицина составил 14,6 мг/л. Около 90% уровней находились в пределах диапазона 10–20 мг/л, а 35% — в целевом диапазоне 15–20 мг/л. Лишь 7,6 и 6,4% предсказанных уровней были ниже 10 мг/л и выше 20 мг/л соответственно (см. табл. 2).

Валидация нового протокола дозирования ванкомицина

Результаты моделирования по методике Монте-Карло были проспективно валидированы по уровню остаточных сывороточных концентраций ванкомицина у пациентов, находящихся на высокопоточном режиме ГД (см. табл. 2).

Было показано, что средний постнагрузочный остаточный уровень ванкомицина через 48–72 ч (перед вторым сеансом ГД) составил 13,5 мг/л, причем 76,9% уровней находились в диапазоне 10–20 мг/л, включая 34,6% — в диапазоне 15–20 мг/л [27].

Поддерживающие остаточные уровни изменялись перед 3–7-м сеансами ГД, через 48–72 ч

Таблица 1. Некоторые ФК параметры ванкомицина, использованные для прогнозирования сывороточных уровней ванкомицина при дозировании по новому протоколу [28]

| Параметр | Значение |
|---|-----------------------------|
| Кажущийся объем распределения, Vd | 0,94 л/кг ±10% |
| Константа интрадиализной элиминации, ke | 0,11 ч ⁻¹ ±20% |
| Константа интрадиализной элиминации, ke | 0,0035 ч ⁻¹ ±35% |
| Биодоступность | 79% ±16% |

после предшествующего введения поддерживающих доз, согласно новому протоколу дозирования ванкомицина [27]. Средний поддерживающий остаточный уровень антибиотика составил 17,3 мг/л, 65,5% уровней укладывались в диапазон концентраций 10–20 мг/л, включая 37,9% в диапазоне 15–20 мг/л. Отмечено также, что 90% уровней находилось в диапазоне концен-

траций 10–22 мг/л, включая 62,1% в диапазоне 15–22 мг/л (см. табл. 2).

Результаты клинической валидации хорошо согласуются с предсказанными результатами методики моделирования по новому протоколу дозирования ванкомицина. Отмечено, что в ходе валидации нового протокола средний сывороточный уровень ванкомицина после введения поддерживающих доз оказался выше, чем после нагрузочной. Это может указывать на потенциальную возможность кумуляции ванкомицина, особенно при большой длительности терапии. Однако полученные результаты убедительно свидетельствуют, что новый протокол дозирования обеспечивает необходимый остаточный уровень ванкомицина в сыворотке крови у большинства пациентов, находящихся на ГД и нуждающихся в эффективной терапии инфекций, вызванных MRSA.

Таким образом, клиническое применение нового протокола дозирования ванкомицина для терапии инфекций у пациентов, находящихся на ГД, позволяет в большинстве случаев достигать целе-

Таблица 2. Протокол дозирования ванкомицина по методике моделирования Монте-Карло и валидация нового протокола у пациентов, находящихся на высокопоточном ГД

| Протокол дозирования | | Средняя минимальная сывороточная концентрация, мг/л | Распределение уровней минимальной сывороточной концентрации (в мг/л) по диапазонам, % | | | | | |
|--|----------------|---|---|-------|-------|------|-------|-------|
| Нагрузочная/поддерживающая доза | Масса тела, кг | | <10 | 10–20 | 15–20 | >20 | 10–22 | 15–22 |
| Традиционный протокол | | 11,9±3,9 | 34,8 | 61,2 | 15,5 | – | НД | НД |
| 1000 мг/500 мг (в последние 30 мин. сеанса ГД) | Не учитывалась | | | | | | | |
| С увеличением доз на 50% ¹ | | 17,8±5,8 | – | 65,4 | 34,2 | 30,8 | НД | НД |
| 1500 мг/750 мг | Не учитывалась | | | | | | | |
| Новый протокол ² | | 14,6±3,5 | 7,6 | 86,0 | 35,2 | 6,4 | НД | НД |
| 1000 мг/500 мг | <70 кг | | | | | | | |
| 1250 мг/750 мг | 70–100 кг | | | | | | | |
| 1500 мг/1000 мг | >100 кг | | | | | | | |
| Валидация нового протокола ³ | | | | | | | | |
| Нагрузочная доза | | 13,5±3,4 | 19,2 | 76,9 | 34,6 | 3,9 | | |
| Поддерживающие дозы | | 17,3±4,0 | 3,5 | 65,5 | 37,9 | 31,0 | 89,7 | 62,1 |

Примечание. ¹ Экспериментальный протокол с эмпирическим увеличением дозы на 50%, оцененный в рамках методики Монте-Карло

² Новый протокол дозирования с учетом массы тела пациента

³ Проспективная валидация: n=29, высокопоточный ГД; дозирование по новому протоколу: вес <70 кг (n=11), 70–100 кг (n=15) и >100 кг (n=3); выборка по средней массе тела согласуется со значением, принятым в моделировании; продолжительность инфузии: 500 мг за последние 30 мин. диализа, 750–1000 мг за последние 60 мин., 1250–1500 мг за последние 90 мин.; интервал между сеансами диализа (перед измерением остаточных уровней) 48–72 ч; 26 постнагрузочных уровней, измеренных перед вторым сеансом; 29 поддерживающих уровней, измеренных перед 3–7-м сеансами (22 образца перед 4-м сеансом).

вого диапазона остаточных сывороточных концентраций ванкомицина, не приводя к существенно повышению риска токсичности и обеспечивая необходимые фармакодинамические предпосылки

для эрадикации MRSA, включая микроорганизмы, формально остающиеся чувствительными к ванкомицину (МПК ванкомицина до 2 мг/л).

Литература

1. Vandecasteele S.J., Boelaert J.R., De Vriese A.S. *Staphylococcus aureus* infections in hemodialysis: what a nephrologist should know. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:1388-400.
2. Lafrance J.P., Rahme E., Lelorier J., Iqbal S. Vascular access-related infections: definitions, incidence rates, and risk factors. Am J Kidney Dis 2008; 52:982-93.
3. Rybak M.J., Lomaestro B.M., Rotschafer J.C., Moellering Jr. R.C., Craig W.A., Billeter M., Dalovisio J.R., Levine D.P. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009; 49:325-7.
4. Vandecasteele S.J., De Vriese A.S. Review: vancomycin dosing in patients on intermittent haemodialysis. Semin Dial 2011; 24:50-5.
5. Forouzesh A., Moise P.A., Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53 (2):483-6.
6. Hazlewood K.A., Brouse S.D., Pitcher W.D., Hall R.G. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? Am J Med 2010; 123(2):182.
7. Vandecasteele S.J., De Bacquer D., De Vriese A.S. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 µg/ml in persons undergoing hemodialysis. Clin Infect Dis 2011; 53:124-9.
8. Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J.C., et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009; 66:82-98.
9. Schilling A., Neuner E., Rehm S.J. Vancomycin: a 50-something-year old antibiotic we still don't understand. Cleveland Clinic J Med 2011; 78 (7):465-71.
10. Moise-Broder P.A., Forrest A., Birmingham M.C., Schentag J.J. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet 2004; 43:925-42.
11. Zvonar R., Natarajan S., Edwards C., Roth V. Assessment of vancomycin use in chronic haemodialysis patients: room for improvement. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:3690-5.
12. Stryjewski M.E., Szczech L.A., Benjamin, Jr. D.K., Inrig J.K., Kanafani Z.A., Engemann J.J., Chu V.H., Joyce M.J., Reller L.B., Corey G.R., Fowler, Jr. V.G. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2007; 44:190-6.
13. Vanholder R., Canaud B., Fluck R., Jadoul M., Labriola L., Marti-Monros A., Tordoir J., Van Biesen W. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). NDT Plus 2010; 3:234-46.
14. Tenover F.C., Moellering R.C., Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007; 44:1208-15.
15. Sakoulas G., Moise-Broder P.A., Schentag J., Forrest A., Moellering, Jr. R.C., Eliopoulos R.G. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microb 2004; 42 (6):2398-402.
16. Choi E.Y., Huh J.W., Lim C.M., et al. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. Intensive Care Med 2011; 37:639-47.
17. Lodise T.P., Graves J., Evans A., et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:3315-20.
18. Soriano A., Marco F., Martínez J.A., et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46:193-200.
19. Musta A.C., Riederer K., Shemes S., et al. Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years. J Clin Microbiol 2009; 47:1640-4.
20. Takesue Y., Nakajima K., Takahashi Y., et al. Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 µg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. J Infect Chemother 2010; 17:52-7.
21. Zelenitsky S., Alkurdi N., Weber Z., Ariano R., Zhanel G. Preferential emergence of reduced vancomycin susceptibility in healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates during continuous-infusion vancomycin therapy in an *in vitro* dynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:3627-30.
22. Albur M.S., Bowker K., Weir I., Macgowan A. Factors influencing the clinical outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31:295-301.

23. Taylor M.E., Allon M. Practical vancomycin dosing in hemodialysis patients in the era of emerging vancomycin resistance: a single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:1163-5.
24. Yamamoto T., Yasuno N., Katada S., Hisaka A., Hanafusa N., Noiri E., Yahagi N., Fujita T., Suzuki H. Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (17):5804-12.
25. Allon M. Treatment Guidelines for dialysis catheter-related bacteremia: an update. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(1):13-7.
26. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., Craven D.E., Flynn P., O'Grady N.P., Raad I.I., Rijnders B.J.A., Sherertz R.J., Warren D.K. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
27. Zelenitsky S.A., Ariano R.E., McCrae M.L., Vercaigne L.M. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55(4):527-33.
28. Ariano R.E., Fine A., Sitar D.S., Rexrode S., Zelenitsky S.A. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:681-7.

Систематический обзор математических моделей, применяемых для прогнозирования развития резистентности бактерий к антибиотикам

М. А. Арепьева¹, А. С. Колбин^{1,2}, А. А. Курьлев¹, Ю. Е. Балыкина¹, С. В. Сидоренко³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург Россия

³ НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Приобретенная бактериальная резистентность является одной из важнейших причин летальности при инфекционных заболеваниях. Математическое моделирование дает возможность прогнозировать распространение резистентности и выявлять факторы, влияющие на скорость этого процесса, что, в свою очередь, открывает перспективы управления этим процессом. В ходе систематического анализа литературы было отобрано 7 моделей, характеризующихся различными подходами к оценке влияния антибиотиков на распространение резистентности. Все модели были классифицированы в соответствии с используемым подходом к исследованию резистентности в присутствии антибиотика. Было выделено 3 основных класса и один дополнительный. Класс 1 состоял из двух моделей, которые включали параметр, отвечающий за влияние антибиотика как *установленную суточную дозу* (defined daily dose — DDD) и характеризовались схожими математическими

подходами (анализ временных рядов, регрессия). Класс 2 включал одну модель, где влияние антибиотика рассматривали через долю пациентов, получивших лечение этим антибиотиком, а сам процесс описывали с помощью дифференциальных уравнений. Класс 3 — две модели: влияние антибиотика оценивали через дозу препарата как степень подавления роста; процесс детально описывали дифференциальными уравнениями с биологической точки зрения. Класс 4 — дополнительный и состоял из моделей, интересовавших нас не столько с точки зрения математических подходов, сколько с точки зрения полученных результатов. Все модели были проанализированы внутри классов, выявлены их плюсы и минусы с точки зрения применения.

Ключевые слова: приобретенная бактериальная резистентность, математическая модель.

Systematic Review of Mathematical Models Used for Predicting Bacterial Resistance

M. A. Arepyeva, A. S. Kolbin, A. A. Kurylyov, Yu. E. Balykina, S. V. Sidorenko

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³ Research Institute of Pediatric Infections, Saint-Petersburg, Russia

Acquired bacterial resistance is currently one of the causes of mortality and morbidity from infectious dis-

eases. Mathematical modeling allows us to predict the further spread of resistance and to some extent to control its dynamics. The purpose of this review is to find and analyze the existing mathematical models in order to understand all the pros and cons of current approaches to collecting and processing the data. During the analysis,

Контактный адрес:

Мария Александровна Арепьева

Эл. почта: arepeva.maria@gmail.com

7 articles about mathematical approaches to the studying of resistance that satisfy the inclusion / exclusion criteria were selected. All models were classified according to the approach used to studying resistance in the presence of the antibiotic. Three main classes and one additional class were allocated. Class #1 consists of two models which include the parameter responsible for the effect of the antibiotic as the *defined daily dosage* (DDD). These models are characterized by similar mathematical approaches (time series analysis and regression). Class #2 consists of one model where the effect of the antibiotic is presented as the fraction of patients treated with this antibiotic and the process is described with differential equations. Class #3 consists of two models:

the effect of the antibiotic is estimated via the antibiotic dose as the degree of growth inhibition. The process is described in detail with differential equations from a biological standpoint. Class #4 is optional and consists of models that are interesting not so much in terms of mathematical approaches but in terms of the obtained results. All models are analyzed within classes and their pros and cons in terms of our research are identified. Each of the described models can be used on our data, though some models require certain modifications due to the specifics of the research.

Key words: acquired resistance, mathematical model.

Несмотря на значительные достижения в области разработки *антибактериальных препаратов* (АБП) и противoinфекционной терапии в целом, инфекции остаются значимыми причинами заболеваемости и смертности во всем мире [1–4]. Недостаточную эффективность АБП связывают с формированием и распространением приобретенной микробной резистентности. Соответственно разработка мер по сдерживанию резистентности является актуальной задачей, однако ее решение традиционными методами связано с необходимостью оценки взаимодействия множества факторов и длительного периода наблюдения. Одним из теоретически возможных подходов к разработке и оценке эффективности мер по сдерживанию распространения приобретенной антибиотикорезистентности является математическое моделирование этого процесса.

Целью настоящего обзора был поиск математических моделей, разработанных и применяемых в мире. Для решения указанной цели был проведен систематический обзор данных литературы, посвященных этой теме с последующей их критической оценкой.

Материал и методы

Методом настоящего исследования был систематический поиск и последующий обзор публикаций, посвященных различным математическим моделям антибиотикорезистентности. Поиск осуществляли по базам данных электронных ресурсов. Поиск был сформулирован для базы данных MEDLINE (PubMed), в которой осуществляли поиск публикаций, вышедших за последние 10 лет (с 03.11.2003 по 03.11.2013). Такой же запрос использовали для поиска в других базах данных: Web of Science и Scopus.

Стратегия поиска и поисковый запрос. Поиск релевантных публикаций осуществляли в базе

данных PubMed с использованием следующего поискового запроса: *determinist* ORstochast* ORdiscreteORMathematic* ORsimulat* ANDmodel* ANDresist* AND (“2003/11/03” [PDat]: “2013/10/30” [PDat] AND “humans” [MeSHTerms])*. Были разработаны и применены следующие критерии включения и исключения. *Критерии включения:* любая модель, описывающая резистентность к АБП. *Критерии исключения:* небактериальная резистентность (резистентность вирусов, грибов, микобактерий, простейших); исследование приобретенной микробной резистентности только на моделях с животными; моделирование обмена детерминантами резистентности *in vitro*; фармакокинетические/фармакодинамические модели; модели распространения резистентности.

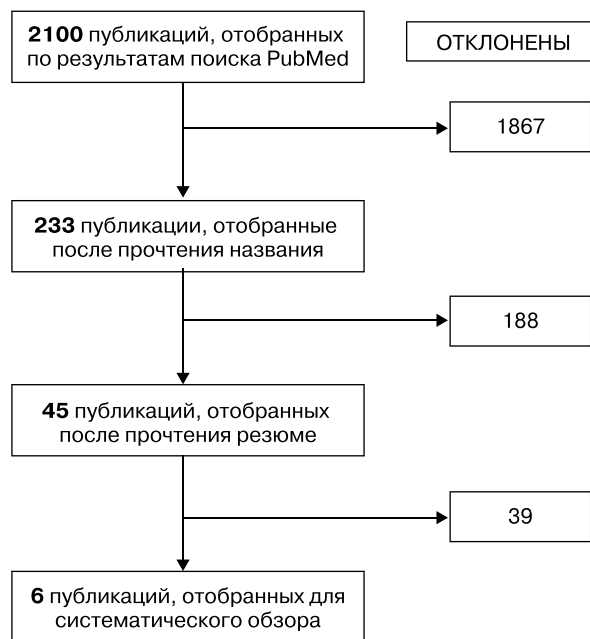


Диаграмма отбора статей для систематического обзора.

стентных штаммов в популяции людей при условии отсутствия антибиотикотерапии. Диаграмма процесса отбора статей представлена на рисунке.

Результаты

В большинстве отобранных исследований процесс формирования и распространения резистентности бактерий к АБП авторы рассматривали с точки зрения эпидемиологического подхода [5–15]. Очень немногие авторы вводили в свои модели параметры, связанные с лечением самим АБП, чаще ограничиваясь рассмотрением вероятности передачи резистентного штамма от одного человека к другому. Мы рассматривали те модели, где потребление АБП и методику лечения вводили как отдельный параметр. Таким образом, в нашем исследовании нас меньше интересовали модели, основанные только на вероятности передачи штамма от одного пациента к другому (эпидемиологические модели). Многие модели *in vitro*, модели на животных или модели ФД/ФК (фармакодинамика/фармакокинетика) не вошли в данный обзор. После подробного разбора выбранных статей было решено классифицировать все модели по типу зависимости между резистентностью и потреблением АБП. В итоге были выделены три основных класса моделей и один дополнительный (таблица): класс 1 — основан на DDD и регрессионном анализе временных рядов; класс 2 — основан на долях пациентов, принимавших АБП, и на дифференциальных уравнениях; класс 3 — основан на дозе как коэффициенте, показывающем скорость гибели (или подавления роста) бактерий, и на дифференциальных уравнениях. В отличие от класса 1, класс 3 подробно рассматривает биологический процесс распространения и развития резистентности. Класс 4 является дополнительным, туда мы отнесли те работы, которые было сложно классифицировать из-за специфического подхода. По большому счету, это были статьи, в которых модели как таковой нет, но нам могли бы быть полезны результаты самих исследований.

Класс 1. Анализ модели 1 [16]. Основной метод, применяемый в модели — построение тренда временного ряда с использованием регрессии и авторегрессии, сезонность не входит в финальную модель. Валидацию проводили с помощью метода наибольшего правдоподобия (наименьшее отклонение от факта). Потребление АБП вводили через фактические значения DDD, однако не проводился анализ выбросов в статистике, который мог быть спровоцирован сильными колебаниями в числе пациентов, из-за чего могут возникать неточности при настройке параметров модели, а также могут возникать выбросы в потреблении АБП. Описанный в данной работе класс регрессионных моделей является одним из наиболее часто используемых классов при исследовании временных рядов. В рамках одного исследования рассматривали несколько вариантов моделирования (наличие или отсутствие сезонной составляющей, различные лаги, авторегрессионные составляющие разной длины), затем из этого разнообразия выбиралась наиболее соответствующая действительности модель.

Анализ модели 2 [17]. Параметры использования АБП входили в модель как число DDD. Использовали предварительное сглаживание эпидемиологических, сезонных и праздничных выбросов — для выравнивания количества пациентов, другими словами, учитывались выбросы. Используемый критерий для нахождения оптимального варианта — информационный критерий Акаике (в первой модели — критерий Шварца). В рамках этого исследования искали только параметры оптимального лага (запаздывание, длина авторегрессионной части) и не рассматривали эффект от приема АБП. В первой же модели авторы пошли дальше и оценивали эффект от изменения объема потребления (пропорционально увеличивая или уменьшая), получая при этом конкретные цифры. Влияние эпидемиологических ситуаций как параметра, связанного с количеством пациентов, отдельно не рассматривали. Это влияние не явно входит

Математические модели, включенные в настоящий анализ

| Класс | Метод ввода АБП в модель | Ссылки | Описание |
|-------|--|---|---|
| 1 | DDD* | Aldrin M., et al. [16], Karlsson D. [17] | Временные ряды, регрессия |
| 2 | Доли пациентов, получивших лечение | D'Agata E.M., et al. [18] | Дифференциальные уравнения |
| 3 | Доза (как степень подавления роста) и длительность терапии | Friedman A., et al. [19], D'Agata E.M., et al. [20] | Дифференциальные уравнения, моделирование биологических процессов, таких как перенос генов, мутация |

Примечание. * DDD — Defined daily dose (установленная суточная доза или средняя поддерживающая суточная доза ЛС)

через параметр потребления АБП (больше пациентов — больше DDD), а также через предыдущие значения доли/количества резистентных штаммов (авторегрессионная часть). Однако, если в модели 2 [17] данные проходят предварительную обработку, и большинство выбросов (параметр «epidemic») сглаживается, то в модели 1 [16] подобного сглаживания не происходит. Длительность лечения учитывали через фактический среднемесячный показатель DDD: чем больше дней лежит пациент, тем больше DDD им потребляется. Однако если лечение проводили неравномерно, то небольшая часть пациентов может существенно менять этот средний показатель, что также может повлечь ошибки в результатах. Это происходит из-за того, что факт потребления АБП не привязывали строго к пациенту, а рассматривали в целом, за период.

Класс 2. Анализ модели 3 [18]. В данной модели рассматривали пациентов, либо колонизированных уже штаммами энтерококка, устойчивыми к ванкомицину, либо неколонизированных этими штаммами (авторы не внесли уточнение относительно того, инфицированы ли эти пациенты чувствительными штаммами энтерококка). Влияние АБП (вводится через доли пациентов, принимавших АБП) на резистентность в данной модели не рассматривали аналитически, а вводилось оно в процессе имитационного анализа. В результате генерации ситуаций с различными долями пациентов, получавших АБП, удалось отследить основные тенденции в изменениях резистентности (доли пациентов, колонизированных резистентными штаммами).

Класс 3. Анализ модели 4 [19]. В основе модели — построение дифференциального уравнения зависимости числа резистентных и чувствительных штаммов от дозы АБП, скорости бактериального роста, иммунного ответа, скорости гибели бактерий под воздействием АБП и от переноса штаммов между пациентами и работниками. Параметр дозы АБП фиксировали на трех точках (низкая доза, средняя и высокая) и строили график результирующей функции. Модель не была проверена на практике и не использовала экспериментальные данные для оценки параметров, входящих в нее. Основной вывод: чем дольше лечить и чем больше АБП — тем лучше (резистентность снижается). Возможно, найден всего лишь локальный минимум, а при более длительных наблюдениях резистентность снова начнет расти. Механизм мутации в данной работе рассматривали только в привязке к АБП: то есть, предполагали, что мутация происходит, только тогда, когда на бактерию воздействуют АБП. Как мы видим, это полностью исключает воз-

можность мутации за счет передачи мутирующих генов, то есть не зависит от числа контактов среди пациентов. Это сработает для данной модели, так как число пациентов постоянно на протяжении всего промежутка времени, однако не сработает для обсервационного исследования, поскольку число пациентов будет колебаться от месяца к месяцу.

Анализ модели 5 [20]. Авторы построили динамическую модель развития инфекции (по числу бактерий) внутри одного организма в зависимости от иммунного ответа, переноса генов и типа штамма (чувствительный или резистентный к тому или иному АБП). Влияние АБП вводили в модель посредством коэффициента гибели бактерий в присутствии или при отсутствии АБП. То есть, непосредственно АБП как параметр в модель не входил, о степени его влияния можно было судить лишь по результатам имитационного моделирования при различных коэффициентах гибели бактерий. С другой стороны, этот коэффициент можно рассматривать с точки зрения дозы лекарства, которая необходима, чтобы инициировать заданную гибель. Благодаря этому предположению, а также благодаря тому, что в работе активно рассматривали эффект терапии при разной длительности, мы отнесли это исследование к классу моделей, в которых влияние АБП введено через дозировку и длительность лечения. Рассматривали случай заражения всего лишь одного пациента. Также считали, что пациент может быть инфицирован сразу несколькими видами микроорганизмов.

Дополнительные модели. Модель 6 [21]. Что касается этой модели, то она не попала в список статей при поиске по ключевым словам, но мы все равно включили ее в обзор, так как считаем, что выводы, сделанные в рамках этого исследования, могут оказаться полезными. Для оценки потребления АБП использовали число выписанных рецептов, а не среднесуточную дозу — из-за этого тяжело сравнивать это исследование с другими. Кроме того, такой подход не рассматривал дозировку АБП и длительность терапии как независимые параметры, что приближает его к классу 2 (где влияние АБП оценивалось через доли пациентов, принимающих АБП). С другой стороны, с точки зрения математического подхода, данная модель близка к классу 1, так как опиралась на регрессионные модели и модели ARIMA. Основным методом является построение автокорреляционного анализа, что, на наш взгляд, не слишком верно, так как не понятна причинно-следственная связь между потреблением АБП и распространением антибиотикорезистентности. Кроме того, описанный подход не дает численных результатов, однако эти результаты могут быть полезны

при нахождении лагов (в качестве вспомогательной информации для моделей класса 1).

Модель 7 [22]. *Искусственные нейронные сети* (ИНС) представляют собой широкий класс вычислительных методов для построения гибких моделей, в том числе нелинейной регрессии, моделей обработки данных, а также нелинейных динамических систем. В течение последнего десятилетия этот класс методов приобрел все большую популярность и был предложен в качестве дополнения или альтернативы к стандартным математическим и статистическим инструментам. Эти методы широко используют в различных областях медицины; было показано, что они хорошо подходят для анализа сложных наборов данных, когда основные механизмы неизвестны или слишком сложны для явного представления. Тем не менее, имеется недостаточно информации о качестве работы ИНС для описания и прогнозирования инфекционных заболеваний. Традиционные статистические модели являются более интуитивно понятными, в то время как ИНС-модели — более сложные для интерпретации и требуют больших вычислительных затрат. Вместо проверки определенных гипотез о зависимых и независимых переменных, ИНС можно рассматривать как черный ящик, имеющий своей целью фильтровать большие объемы данных для определения переменных, которые имеют большее влияние на результат, чем остальные. Полученная модель ИНС, если результаты ее работы достоверны, может быть использована для прогнозов реальных данных, но при этом ее, вероятно, лучше использовать в качестве индикатора переменных, на которых следует обратить внимание при проектировании «традиционных», в том числе статистических моделей. Полученные в данной работе модели на основе ИНС делают хорошие прогнозы при валидации их с данными с 2001 по 2003 гг. Это говорит о том, что модели будут полезны для моделирования будущих данных.

Основным результатом данного исследования является то, что продажи АБП, а также ситуация в прошлом не оказывают существенного влияния на количество случаев PRP. Хотя общая связь между потреблением АБП и резистентностью к ним является неоспоримым фактом, одним из возможных объяснений столь малого воздействия на количество случаев PRP в этой конкретной ситуации является вероятность наличия порогового уровня потребления АБП, ниже которого селективное воздействие АБП на распространение резистентных штаммов является низким по сравнению с другими факторами. Другим возможным объяснением является более длительный временной лаг между

потреблением АБП и влиянием на скорость передачи резистентности среди бактерий. Также следует помнить, что в данном исследовании потребление АБП входит в модель как число выписанных за определенный интервал времени рецептов, что не позволяет учесть дозировки препаратов и длительность терапии.

Одной из проблем с топологией ИНС, используемой в данной работе, является использование сигмовидной функции (область определения от 0 до 1) в последнем слое. Это означает, что в результате прогноз будет варьироваться в интервале от минимального до максимального числа случаев (в тренировочном наборе данных), что является не очень реалистичным. Данная проблема может быть решена путем использования обратной сигмовидной или линейной функции вместо сигмовидной функции. С другой стороны, использование ограниченной передаточной функции на выходе может привести к более консервативному прогнозу. Было бы интересно провести сравнительный анализ результатов моделирования возникновения устойчивости к АБП, полученных при различных передаточных функциях.

Обсуждение результатов

Перед тем, как приступать непосредственно к обсуждению и критическому анализу, следует еще раз озвучить главную цель нашего исследования. На финальном этапе мы хотим получить работающую модель, позволяющую предсказывать развитие резистентности и управлять ее динамикой. Для этого необходимо, прежде всего, иметь представление о том, какие параметры стоит включать в модель (для дальнейшего сбора данных). В связи с этим, обзор существующих моделей в мире — необходимый этап работы. Кроме того, разнообразие исследований позволило собрать и классифицировать множество подходов к моделированию данного процесса. Мы считаем, что не стоит ограничиваться малым числом моделей при исследовании такого сложного процесса, как развитие и распространение резистентности. Результаты моделирования на одних и тех же данных с использованием параллельно сразу нескольких моделей позволит достичь лучших результатов в моделировании. Это связано с тем, что для составления прогноза крайне полезной нам кажется теория комитетов: рассмотрение нескольких независимых моделей для более корректного прогнозирования.

Подводя итоги, хочется акцентировать внимание на том, что тем исследователям, которые интересуются данной проблемой, необходимо начинать строить свою модель, исходя из указанных выше

данных, провести обсервационное исследование и проверить все эти модели на одних и тех же данных. Это позволит, во-первых, выбрать оптимальную модель, чтобы понимать, от чего отталкиваться при построении своей модели, во-вторых, расширить количество независимых моделей для формирования дальнейшего прогноза. Напомним, что при прогнозировании мы придерживаемся теории комитетов, основная идея которой заключается в следующем: среднее (или взвешенное среднее) значение независимых прогнозов одного и того же процесса всегда предпочтительней одного прогноза. Мы выделили два основных конфликта рассмотренных классов моделей.

Конфликт 1 — конфликт математического и биологического подходов. Самым ярким примером биологического подхода являются модели класса 3, где рассматривают такие биологические механизмы, как мутация, иммунитет, параллельный перенос генов. В противовес им приведены модели класса 1, где процесс распространения резистентности рассматривали с точки зрения временного ряда. В связи с этим, вхождения АБП в модели этих классов также несколько различаются. Класс 1 рассматривал влияние АБП через параметр дозы (или объема потребления), причем длительность терапии уже учитывали внутри этого параметра. Класс 3 вводит влияние АБП отдельно через скорость киллинга или гибели бактерий и длительность терапии. Оценить непосредственно скорость киллинга бактерий под воздействием конкретного АБП представляется затруднительным в рамках нашего исследования, поэтому придется несколько иначе рассчитать данный параметр (используя данные по дозировке АБП и по времени выздоровления пациента). Однако, в любом случае, в обеих этих моделях, так или иначе, не сглаживали параметр дозировки: значение параметра зависит именно от объемов потребления (и следовательно, длительности терапии), а не от количества выписанных рецептов или долей пациентов, принимавших АБП, где такой зависимости нет. Поэтому тут мы переходим ко второму конфликту, выявленному в процессе анализа литературы.

Конфликт 2 — конфликт сглаживания или несглаживания влияния параметра, отвечающего за объем потребления АБП. Как мы понимаем,

объем потребления определяется двумя параметрами: средней дозой (чаще всего рассматривали DDD) и длительностью терапии. Объем может быть распределен неравномерно среди пациентов, принимавших АБП. Необходимо понять, важно ли учитывать этот параметр или же такой подход только портит качество прогноза? Возможно, если вводить АБП в модель через доли пациентов, получавших лечение антимикробным препаратом (как в классе 2), или через количество выписанных рецептов (как в дополнительно рассмотренной статье), то модель будет давать лучшие прогнозы. Ответить на этот вопрос можно, построив модели с разными подходами на одних и тех же данных. Кроме того, модели класса 1 также можно рассмотреть, исходя из долей (или рецептов), а не из объема потребления. Если проверить на одной и той же модели два разных подхода, то также можно будет ответить на вопрос: сглаживать параметр потребления или не сглаживать.

Выводы

Исследователям, занимающимся данными проблемами, после проведенного анализа литературы мы рекомендуем проводить исследования по нижеперечисленным направлениям.

1. Создать гибридную модель 1 и 2 для учета сезонных колебаний числа пациентов. Это нужно, чтобы убрать эффект влияния числа пациентов при оценке влияния параметра, связанного с потреблением АБП. Иначе есть шанс получить «зашумленный» эффект. Этого можно добиться либо путем сглаживания факта резистентности в зависимости от колебаний в числе пациентов, либо путем одновременного рассмотрения обоих параметров (число пациентов и потребление) внутри модели.

2. С помощью модели 4 исследовать не число резистентных бактерий, а число пациентов с выявленным резистентным штаммом, и в соответствии с этим несколько изменить представление параметров, входящих в модель.

3. Перейти в модели 5 от рассмотрения различных типов бактерий (резистентный/чувствительный) у одного пациента к различным типам пациентов (резистентный/чувствительный) внутри одного стационара.

Литература

1. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D., et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases

Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46(2): 155-64.

2. Macgowan A.P.; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial

- resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 Suppl 2:ii105-14.
3. Schwaber M.J., Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(5):913-20.
 4. Whitby M., McLaws M.L., Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust* 2001;175(5):264-7.
 5. Lee B.Y., Yilmaz S.L., Wong K.F., et al. Modeling the regional spread and control of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control* 2013;41(8):668-73.
 6. Worby C.J., Jeyaratnam D., Robotham J.V., et al. Estimating the effectiveness of isolation and decolonization measures in reducing transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital general wards. *Am J Epidemiol* 2013;177(11):1306-13.
 7. Bootsma M.C., van der Horst M.A., Guryeva T., et al. Modeling non-inherited antibiotic resistance. *Bull Math Biol* 2012; 74(8):1691-705.
 8. Banks H.T., Hu S., Joyner M., et al. A comparison of computational efficiencies of stochastic algorithms in terms of two infection models. *Math Biosci Eng* 2012; 9(3):487-526.
 9. Chamchod F., Ruan S. Modeling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: transmission dynamics, antibiotic usage and its history. *Theor Biol Med Model* 2012; 9:25.
 10. Yahdi M., Abdelmageed S., Lowden J., et al. Vancomycin-resistant enterococci colonization-infection model: parameter impacts and outbreak risks. *J Biol Dyn* 2012; 6(2):645-62.
 11. Chamchod F., Ruan S. Modeling the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nursing homes for elderly. *PLoS One* 2012; 7(1):e29757.
 12. Wang J., Wang L., Magal P., et al. Modelling the transmission dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Beijing Tongren hospital. *J Hosp Infect* 2011; 79(4):302-8.
 13. Kardas-Sloma L., Boëlle P.Y., Opatowski L., et al. Impact of antibiotic exposure patterns on selection of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital settings. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(10):4888-95.
 14. Artalejo J.R., Economou A., Lopez-Herrero M.J., et al. On the number of recovered individuals in the SIS and SIR stochastic epidemic models. *Math Biosci* 2010; 228(1):45-55.
 15. Webb G.F., D'Agata E.M., Magal P., et al. A model of antibiotic-resistant bacterial epidemics in hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(37):13343-8.
 16. Aldrin M., Raastad R., Tvette I.F., et al. Antibiotic resistance in hospitals: a ward-specific random effect model in a low antibiotic consumption environment. *Stat Med* 2013; 32(8):1407-18.
 17. Karlsson D. Probabilistic network modelling of the impact of penicillin consumption on spread of pneumococci. *Epidemiol Infect* 2011; 139(9):1351-60.
 18. D'Agata E.M., Webb G., Horn M., et al. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis* 2005; 192(11):2004-11.
 19. Friedman A., Ziyadi N., Boushaba K., et al. A model of drug resistance with infection by health care workers. *Math Biosci Eng* 2010; 7(4):779-92.
 20. D'Agata E.M., Dupont-Rouzeyrol M., Magal P., et al. The impact of different antibiotic regimens on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria. *PLoS One* 2008; 3(12):e4036.
 21. Sun L., Klein E.Y., Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. *Clin Infect Dis* 2012; 55(5):687-94.
 22. Geli P., Rolfhamre P., Almeida J., et al. Modeling pneumococcal resistance to penicillin in southern Sweden using artificial neural networks. *Microb Drug Resist* 2006; 12(3):149-57.

Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей города Красноярска

И. Н. Протасова^{1, 3}, О. В. Перьянова^{1, 3}, Н. В. Бахарева²,
А. Б. Салмина¹, И. В. Рева^{4, 5}, Т. Такано⁴, Я. Ивао⁴, Т. Ямамото⁴,
С. В. Сидоренко⁶, В. Г. Мельников⁷

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Главное управление здравоохранения администрации города Красноярска, Красноярск, Россия

³ Российско-Японский центр микробиологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний, Красноярск, Россия

⁴ Международный медицинский научно-исследовательский центр, Ниигата, Япония

⁵ Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

⁶ НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

⁷ Международный научно-технический центр, Москва, Россия

Проведено исследование резистентности к антибактериальным препаратам и серотиповой принадлежности 30 штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей г. Красноярска. Полирезистентные штаммы составили 16,7% и характеризовались резистентностью к эритромицину, клиндамицину и тетрациклину с высокими значениями МПК.

Большинство штаммов, в том числе полирезистентных, относится к серотипам, входящим в состав пневмококковых вакцин, из них 60% принадлежат к серотипам 23F и 19F.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, серотипирование, антибиотикорезистентность, вакцинация.

Antimicrobial Susceptibility of Pediatric *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Krasnoyarsk

I. N. Protasova^{1, 3}, O. V. Peryanova^{1, 3}, N. V. Bakhareva², A. B. Salmina^{1, 3}, I. V. Reva^{4, 5},
T. Takano⁴, Y. Iwao⁴, T. Yamamoto⁴, S. V. Sidorenko⁶, V. G. Melnikov⁷

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Central Administration of Public Health of Krasnoyarsk City, Krasnoyarsk, Russia

³ Russian-Japanese Centre on Microbiology, Epidemiology and Infectious Diseases, Krasnoyarsk, Russia

⁴ International Medical Science and Research Center, Niigata, Japan

⁵ Biomedical School, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

⁶ Research Institute of Pediatric Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

⁷ International Science and Technology Center, Moscow, Russia

Streptococcus pneumoniae strains isolated from children of Krasnoyarsk (Siberia, Russian Federation) were examined. Authors determined *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance. 16.7%

of strains were multiple resistant with high MIC values for erythromycin, clindamycin and tetracycline (256, 128 and 32 mg/l, respectively). Prevalent serotypes were 23F and 19F. Most of serotypes (90%) belonged to those included in pneumococcal vaccines.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, serotyping, antimicrobial resistance, vaccination.

Контактный адрес:

Ирина Николаевна Протасова

Эл. почта: ovsyanka802@gmail.com

Введение

Streptococcus pneumoniae в настоящее время является одним из основных бактериальных патогенов человека. По оценке ВОЗ пневмококковые заболевания являются причиной ежегодной гибели 1,6 млн человек [1]. Среди детей в возрасте до 5 лет ежегодно регистрируется около 14,5 млн случаев тяжелых пневмококковых заболеваний (включая пневмонию, менингит и сепсис), приводящих к летальному исходу приблизительно в 500 тыс. случаев [2, 3].

В Европе и США *S. pneumoniae* является причиной 30–50% внебольничных пневмоний у взрослых, требующих госпитализации [4]. У детей частота обнаружения *S. pneumoniae* составляет 78% при долевой пневмонии и 13% при бронхопневмонии [5].

Спектр серотипов, вызывающих неинвазивные пневмококковые заболевания (средний отит и синусит) у детей до 5 лет, характеризуется значительным разнообразием. Инвазивные инфекции в основном обусловлены серотипами 1, 5, 6А, 6В, 14, 19F и 23F [6]. Некоторые серотипы (6В, 9V, 14, 19А, 19F и 23F) чаще других ассоциированы с лекарственной устойчивостью [7].

За последние 30 лет устойчивость пневмококков к антибактериальным препаратам существенно возросла. Впервые пенициллинорезистентные пневмококки были выделены в Австралии в 1967 г., позже — в Новой Гвинее (1974 г.), Южной Африке (1976 г.) и Испании (1979 г.). В настоящее время большинство пенициллино- и эритромицинорезистентных штаммов во всем мире относится к серотипам 6В, 6А, 9V, 14, 15А, 19F, 19А и 23F. После начала применения 7-валентной пневмококковой вакцины в 2000-х годах стали регистрироваться другие (невакцинные) серотипы, среди которых большое значение приобрел полирезистентный серотип 19А [8]. В РФ, по данным многоцентрового исследования ПеГАС, в 1999–2009 гг. полирезистентные штаммы *S. pneumoniae* составляли от 11,8 до 14,5% [9]; при этом все они сохраняли чувствительность к левофлоксацину, моксифлоксацину, ванкомицину, линезолиду и эртапенему.

Резистентность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам обусловлена несколькими механизмами: изменением структуры пенициллинсвязывающих белков за счет модификации генов *pbp2x*, *pbp1a* и *pbp2b* (устойчивость к бета-лактамам), метилированием рибосом при наличии генов *erm* (устойчивость к макролидам, а также линкозамидам и стрептограмину), эффлюксом макролидов (гены *mef*) [8], защитой рибосом с помощью белка *tetM*, способствующего отщеплению тетрациклина от 30S субъединицы рибосом по ГТФ-зависимому пути

(ген *tetM*) [10]. По данным многих авторов, частота встречаемости различных серотипов, механизмы и уровень резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам могут существенно различаться в зависимости от региона [6, 8, 11, 12].

В г. Красноярске и Красноярском крае проблема антибиотикорезистентности пневмококков до настоящего времени остается неизученной, в связи с чем целью нашего исследования явилось определение чувствительности к антибиотикам и серотиповой принадлежности штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от детей в возрасте до 5 лет.

Материал и методы

В исследование включено 30 штаммов *S. pneumoniae*, полученных от детей г. Красноярска в возрасте до 5 лет.

Для выделения пневмококков использовали кровяной агар на основе Columbia Agar (BioRad, Франция) с добавлением 5% эритроцитарной массы [13], а также Chocolate Agar Base без селективной добавки (HiMedia, Индия). Инкубацию проводили в эксикаторе при температуре 35°C в течение 24 ч. Идентифицировали пневмококки на основании морфотинкториальных, культуральных и антигенных свойств (Slidex pneumo-Kit, bioMerieux, Франция). Для хранения штаммов при –80°C использовали триптиказо-соевый бульон (CONDA Pronadisa, Испания) с добавлением 30% глицерина.

Исследование чувствительности к антимикробным препаратам проводили согласно рекомендациям CLSI (2012) методом разведений в агаре Мюллера–Хинтона с добавлением 5% крови барана [14]. Для приготовления инокулюма использовали суточную чистую культуру *S. pneumoniae*, которую суспендировали в 0,9% стерильном растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту McFarland. Полученную взвесь наносили на поверхность приготовленного агара с антибиотиком и инкубировали при температуре 35°C в условиях CO₂-инкубатора в течение суток. Интерпретацию результатов проводили согласно критериям CLSI (2012) и EUCAST (для доксициклина и миноциклина) [15]; оценку уровня чувствительности к цефдиторену проводили в соответствии с данными M. Soriano [16], к панипенему — в соответствии с данными M. L. Grayson et al. [17].

В качестве контроля использовался штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Серотипирование *S. pneumoniae* проводили методом ПЦР, используя 40 пар праймеров, рекомендованных CDC [18].

Фрагменты *cps*-генов, имеющихся у всех капсульных штаммов *S. pneumoniae*, амплифициро-

вали по следующему температурному профилю: при 94°C – 2 мин.; 94°C – 15 с, 56°C – 10 с, при 72°C – 15 с, 35 циклов; 72°C – 10 мин.; 4°C – хранение [19]. Данное исследование использовалось в качестве теста, подтверждающего принадлежность к пневмококкам.

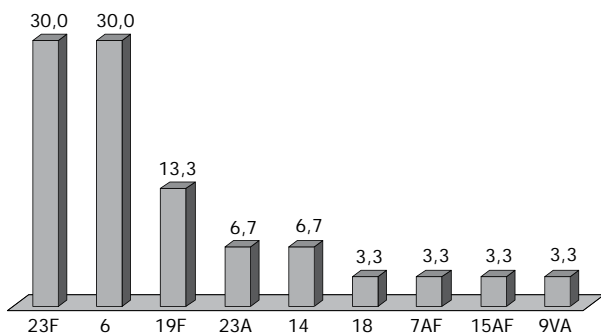
39 пар праймеров, используемых для амплификации фрагментов *cps*-генов, кодирующих серогруппы/серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6А/6В/6С, 7F/7А, 7С/ (7В/40), 8, 9L/9N, 9V/9А, 10А, 10F/ (10С/33С), 11А/11D, 12F/ (12А/44/46), 13, 14, 15А/15F, 15В/15С, 16F, 17F, 18А/18В/18С/18F, 19А, 19F, 20, 21, 22А/22F, 23А, 23В, 23F, 24А/24В/24F, 31, 33F/ (33А/37), 34, 35А/ (35С/42), 35В, 35F/47F, 38F/25F, 39F, были сгруппированы в 10 мультиплексных реакций, проводимых последовательно [19]. Амплификация проводилась на приборе Applied Biosystems по следующему температурному профилю: при 94°C – 2 мин.; 94°C – 10 с, 54°C – 15 с, при 72°C – 10 с, 39 циклов; 72°C – 2 мин.; 4°C – хранение.

Продукты амплификации детектировали в 1,5% агарозном геле (Sigma, США) с последующей визуализацией этидием бромида (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) при УФ-излучении (λ 310 нм) в трансиллюминаторе Molecular Imager® Gel Doc XR System (Bio-Rad, США). Размеры ПЦР-продуктов определяли сравнением с маркером молекулярных масс (100 bp DNA Ladder; Евроген, Россия).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов осуществлялись с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Microsoft Office Access 2007.

Результаты

Исследовано 30 штаммов *S. pneumoniae*, полученных от детей из Красноярского краевого дома ребёнка, детских образовательных коллективов г. Красноярска (МБДОУ № 64, МБДОУ № 222), неорганизованных детей, прикрепленных к город-



Распределение серотипов исследуемых штаммов (в %).

ской детской поликлинике № 1, а также от детей, госпитализированных по поводу острого среднего отита и менингита.

Большинство штаммов (90%) было выделено из носоглотки бактерионосителей, 6,7% (2 штамма) – из отделяемого среднего уха, 3,3% (1 штамм) – из крови.

Большинство штаммов (73,3%) принадлежали к серотипам 23F, 19F и серогруппе 6 (6ABC). В целом, до 90% относились к серотипам, входящим в состав пневмококковых вакцин, разрешенных к применению в РФ (рисунок).

Чувствительность *S. pneumoniae* определяли к 15 антимикробным препаратам: пенициллину, цефалоспорином (цефаклор, цефдиторен, цефтриаксон), карбапенемам (имипенем, панипенем), макролидам (эритромицин), линкозамидам (клиндамицин), тетрациклином (тетрациклин, доксициклин, миноциклин), фторхинолоном (левофлоксацин), гликопептидам (ванкомицин), оксазолидиноном (линезолид), ансамицином (рифампицин) (табл. 1).

Исследуемые штаммы демонстрировали высокую чувствительность к пенициллину, доля умеренно резистентных составила 6,7%. Это коррелирует с данными исследования ПЕГАС [9], согласно которым доля нечувствительных к данному препарату штаммов в Российской Федерации составляет 8,1–11,2%. В то же время, доля штаммов, нечувствительных к пероральному цефалоспорино II поколения цефаклору, составила 20%; к пероральному цефалоспорино III поколения цефдиторену – 10%; к парентеральному цефалоспорино III поколения цефтриаксону – 10%. При этом значения МПК₉₀ составили 16, 0,5 и 1 мг/л соответственно, т. е. для цефаклора они находятся в диапазоне резистентности.

Карбапенемы обладали практически 100% активностью в отношении *S. pneumoniae* (за исключением одного штамма, умеренно резистентного к имипенему) при значениях МПК₉₀ 0,063 (имипенем) и 0,031 мг/л (панипенем). Необходимо отметить, что панипенем, широко применяемый в Японии, в настоящее время в клинической практике в Российской Федерации не используется.

Штаммы, нечувствительные к эритромицину (УР + Р), составили 16,6% от общего числа, что в 3 раза выше аналогичного показателя в 2006–2009 гг. по данным исследования ПЕГАС (4,6%). Штаммы, устойчивые к клиндамицину, составили 10%, что также превышает общероссийские показатели (от 2,9 до 4,5% за период 1999–2009 гг.).

Препараты группы тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин, миноциклин) в 86,7% случаев обладали активностью в отношении исследуемых штаммов, при этом значения МПК₉₀ находились в диапазоне резистентности. Согласно общероссий-

Таблица 1. Результаты определения чувствительности к антимикробным препаратам выделенных штаммов *S. pneumoniae*

| Препарат | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л | Ч, % | УР, % | Р, % |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|------|-------|------|
| Пенициллин | 0,125 | 2 | 0,016–4 | 93,3 | 6,7 | 0 |
| Цефаклор | 0,5 | 16 | 0,25–64 | 80 | 3,3 | 16,7 |
| Цефдиторен | 0,031 | 0,5 | 0,008–1 | 90 | 0 | 10 |
| Цефтриаксон | 0,063 | 1,0 | 0,008–2,0 | 90 | 10 | 0 |
| Имипенем | 0,016 | 0,063 | 0,004–0,25 | 96,7 | 3,3 | 0 |
| Панипенем | 0,008 | 0,031 | 0,002–0,63 | 100 | 0 | 0 |
| Эритромицин | 0,063 | 4,0 | 0,031–256 | 83,4 | 3,3 | 13,3 |
| Клиндамицин | 0,063 | 0,063 | 0,016–256 | 90 | 0 | 10 |
| Тетрациклин | 0,125 | 32 | 0,125–32 | 86,7 | 0 | 13,3 |
| Доксициклин | 0,063 | 4 | 0,063–8 | 86,7 | 0 | 13,3 |
| Миноциклин | 0,031 | 4 | 0,031–4 | 86,7 | 0 | 13,3 |
| Левифлоксацин | 1 | 1 | 0,5–1 | 100 | 0 | 0 |
| Ванкомицин | 0,25 | 0,5 | 0,25–0,5 | 100 | 0 | 0 |
| Линезолид | 0,5 | 1 | 0,5–1 | 100 | 0 | 0 |
| Рифампицин | 0,063 | 0,063 | 0,015–512 | 96,7 | 0 | 3,3 |

Примечание. Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы.

Таблица 2. Характеристика 5 полирезистентных штаммов *S. pneumoniae*

| Серотип/серогруппа | Пенициллин | Цефаклор | Цефдиторен | Цефтриаксон | Имипенем | Панипенем | Эритромицин | Клиндамицин | Ванкомицин | Линезолид | Тетрациклин | Доксициклин | Миноциклин | Левифлоксацин | Рифампицин |
|--------------------|------------|----------|------------|-------------|----------|-----------|-------------|-------------|------------|-----------|-------------|-------------|------------|---------------|------------|
| 19F | УР | Р | Ч | Ч | УР | Ч | Р | Р | Ч | Ч | Ч | Ч | Ч | Ч | Ч |
| 19F | УР | Р | Ч | Ч | Ч | Ч | УР | Ч | Ч | Ч | Р | Р | Р | Ч | Ч |
| 6ABC | Ч | Р | Р | УР | Ч | Ч | Р | Р | Ч | Ч | Р | Р | Р | Ч | Ч |
| 6ABC | Ч | Р | Р | УР | Ч | Ч | Р | Р | Ч | Ч | Р | Р | Р | Ч | Ч |
| 9VA | Ч | Р | Р | УР | Ч | Ч | Р | Ч | Ч | Ч | Р | Р | Р | Ч | Р |

ским показателям, от 25 до 27% штаммов пневмококков нечувствительны к тетрациклину.

Все штаммы *S. pneumoniae* характеризовались чувствительностью к левифлоксацину, ванкомицину и линезолиду.

К рифампицину устойчивость выявлена у одного штамма.

Из 30 исследованных штаммов 5 (16,7%) обладали полирезистентностью (табл. 2). Четыре из них были выделены из носоглотки детей-бактерионосителей (дом ребенка), один штамм – из отделяемого среднего уха.

Все полирезистентные штаммы демонстрировали устойчивость к цефаклору со значениями МПК от 16 до 64 мг/л (при этом МПК пенициллина составила от 2 до 4 мг/л), а также к эритромицину. У трех штаммов, резистентных к эритромицину, значения МПК находились на высоком уровне и составляли 256 мг/л; МПК клиндамицина у дан-

ных штаммов составила 128 мг/л, МПК тетрациклина – 32 мг/л.

Обращает на себя внимание штамм, резистентный к рифампицину (МПК составила 512 мг/л). Данный штамм получен от годовалого ребенка с острым отитом, принадлежал к серогруппе 9 (9V/A) и характеризовался устойчивостью к цефалоспорином, тетрациклинам и эритромицину.

Необходимо отметить, что все полирезистентные штаммы сохраняли чувствительность к левифлоксацину, панипенему, ванкомицину и линезолиду.

Заключение

Пневмококковая инфекция является актуальной проблемой в педиатрической практике. Основной группой риска являются дети первых 5 лет жизни, особенно маловесные, недоношенные, с хроническими заболеваниями, врожденными аномалиями развития и иммунодефицитными состояниями.

Болезни, вызываемые *S. pneumoniae*, наносят значительный ущерб демографической и экономической ситуации в Красноярском крае. Экономические потери региона при лечении острых отитов, менингитов, сепсиса пневмококковой этиологии у детей раннего возраста, с учетом прямых и непрямых экономических затрат, составляют порядка 350 млн руб.

Наши предыдущие исследования по изучению назофарингеального носительства пневмококков среди детей г. Красноярск показали высокий уровень бактерионосительства как среди организованных (49,6%), так и среди неорганизованных (53,4%) детей [20], что говорит о необходимости введения пневмококковых вакцин в региональные программы иммунизации.

В г. Красноярске и Красноярском крае впервые начато серотипирование пневмококков и исследование их антибиотикорезистентности.

Согласно полученным нами данным, большинство серотипов исследуемых штаммов *S. pneumoni-*

ae (90%) относились к вакцинальным, входящим в состав 13-валентной пневмококковой вакцины.

Количество полирезистентных штаммов составило 16,7%, что выше средних показателей по РФ. Обращает на себя внимание высокий уровень резистентности к эритромицину (16,6%) и цефалоспорином (10–20%). Серотипы всех полирезистентных штаммов также принадлежали к вакцинальным.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности и перспективности вакцинации против пневмококковой инфекции как одного из путей сдерживания распространения резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам.

Исследования, направленные на совершенствование диагностики, терапии и профилактики пневмококковых инфекций, позволят снизить показатели заболеваемости и смертности среди детей и приведут к улучшению демографической и социально-экономической ситуации в Красноярском крае.

Литература

- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82:93-104.
- World Health Organization. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000-2012. Wkly Epidemiol Rec 2013; 88:173-80.
- O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P., et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009; 374:893-902.
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines – WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87:129-44.
- Vuori-Holopainen E., Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. Clin Infect Dis 2001; 32:715-26.
- Johnson H.L., Deloria-Knoll M., Levine O.S., et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Med 2010; 7:e1000348.
- Kyaw M.H., Lynfield R., Schaffner W., et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2006; 354:145-63.
- Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl 3):7-11.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (Результаты многоцентрового исследования «ПеГАС»). Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12:329-41.
- Grohs P., Trieu-Cuot P., Podglajen I., et al. Molecular basis for different levels of *tet(M)* expression in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:5040-5.
- Савинова Т.А., Филимонова О.Ю., Грудинина С.А., Сидоренко С.В. Генетическое разнообразие пенициллиноустойчивых *Streptococcus pneumoniae*. Журн инфектол 2009; 1:66-71.
- Reinert R.R., Filimonova O.Y., Al-Lahham A., et al. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:2260-2.
- Кречикова О.И., Козлов Р.С., Богданович Т.М., и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* (методические рекомендации). Клин микробиол антимикроб химиотер 2000; 2:88-98.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. Available from: URL: <http://www.eucast.org/>
- Soriano F., Gimenez M.J., Aguilar L. Cefditoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. Drug Des Devel Ther 2011; 5:85-94.
- Grayson M.L., Crowe S.M., McCarty J.S., et al., editors. Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs. 6th ed. CRC Press; 2010.
- Streptococcus* Laboratory. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocols.htm>
- Савинова Т.А. Генетическое разнообразие и молекулярные основы резистентности *Streptococcus pneumoniae* к β -лактамам антибиотикам. Автореф. дисс... канд. биол. наук. М., 2011.
- Бахарева Н.В., Протасова И.Н., Перьянова О.В. и др. Бактерионосительство *Streptococcus pneumoniae* среди детей г. Красноярск. Эпидемиол и вакцинопроф 2012; 4:73-7.

Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* — ведущих возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции

С. А. Божкова, М. В. Краснова, Е. М. Полякова, А. Н. Рукина, В. В. Шабанова

ФГБУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучение *in vitro* способности к формированию микробных биопленок у штаммов *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции (ИАИ), в зависимости от источника выделения штамма, вида возбудителя и его чувствительности к метициллину.

Материал и методы. Изучены 241 штамм *S. aureus* и 153 штамма *S. epidermidis*, выделенные из тканевых биоптатов, аспиратов и с удаленных ортопедических конструкций от 321 пациента с ИАИ. Чувствительность к антибиотикам оценивали по критериям EUCAST, версия 1.3. Биопленкообразующую способность исследовали по методу G. D. Christensen (1985). При оптической плотности более 0,2 способность к формированию микробных биопленок оценивали как выраженную (БПО-1). Статистический анализ проводили с использованием Z-критерия.

Результаты. БПО-1 установлена у 40,9% исследованных штаммов. Доля сильных биопленкообразователей среди изолятов, выделенных с ортопедических конструкций, составила 60,9% для *S. epidermidis* и 43,3% для *S. aureus*. Штаммы обоих видов стафилококка, выделен-

ные из тканевых биоптатов и с поверхности конструкций, чаще чем у изолятов из аспиратов ($p < 0,05$) характеризовались выраженной способностью к формированию биопленки. Доля MRSA составила 30,7%, MRSE — 77,8%. Сильных биопленкообразователей среди штаммов MRSE было больше по сравнению с MRSA (47,9% vs 31,1%; $p < 0,05$). Доля метициллинорезистентных изолятов из биологического материала превысила таковую у штаммов с удаленных конструкций ($p < 0,01$).

Выводы. Среди *S. epidermidis* чаще встречаются сильные биопленкообразователи и метициллинорезистентные штаммы, однако прямой зависимости между этими свойствами не установлено. Выраженная способность к формированию микробных биопленок более характерна для *S. epidermidis*, чем *S. aureus*, а также для штаммов, выделенных с ортопедических конструкций и тканевых биоптатов, по сравнению с изолятами из аспиратов, вне зависимости от вида стафилококка.

Ключевые слова: имплант-ассоциированная инфекция, *S. aureus*, *S. epidermidis*, микробные биопленки, метициллинорезистентность.

Biofilm Formation by Clinical Isolates of *S. aureus* and *S. epidermidis* in Prosthetic Joint Infection

S. A. Bozhkova, M. V. Krasnova, E. M. Polyakova, A. N. Rukina, V. V. Shabanova

Russian Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after R.R. Vreden, Saint-Petersburg, Russia

Objectives. In vitro study of biofilm forming capacity of *S. aureus* and *S. epidermidis* strains, most common etiological agents of PJI following orthopedic surgeries, depending on source of strain, species of etiological agent and methicillin susceptibility.

Materials and methods. 241 *S. aureus* and 153 *S. epidermidis* strains, isolated from the tissue biopsies, the joint aspirates and removed orthopedic prosthesis in 2012 year from 321 patients with PJI were investigated. Antibiotic susceptibility was estimated according to EUCAST criteria, version 1.3. The biofilm forming capacity was tested according to Christensen's method (1985). When $OD \geq 0,2$ strains were considered as strong biofilm forming strains. Statistical analysis was performed with Z-criterion tested.

Results. 40,9% of strains were found to be strong biofilm forming strains. The most strong biofilm forming capacity was shown for 60,9% of *S. epidermidis* strains and 43,3% of *S. aureus* strains isolated from removed prosthesis. The strains of both species, isolated from tissue biopsies and removed orthopedic implants (OI),

possessed strong biofilm forming capacity more often than isolates from aspirates ($p < 0,05$). MRSA amounted to 30,7% and MRSE — 77,8%. The percentage of strong biofilm forming strains was more among MRSE strains compared to MRSA strains (47,9 vs 31,1%; $p < 0,05$). The percentage of MR strains, isolated from biological samples, was higher than one for strains from removed OI ($p < 0,01$).

Conclusion. *Staphylococcus* spp., etiological agents of PJI, in 40,9% cases possessed strong biofilm forming capacity. The strong forming biofilm strains and methicillin resistant strains were seen more often among *S. epidermidis* strains, but any correlation between these properties was not revealed. The strong biofilm forming capacity was more typical for *S. epidermidis* strains and also for strains from OI and tissue biopsies compared to isolates from aspirates irrespective of staphylococcus species.

Key words: prosthetic joint infection, *S. aureus*, *S. epidermidis*, microbial biofilms, MRSA, MRSE.

Введение

В настоящее время наиболее эффективным методом лечения заболеваний и травматических повреждений крупных суставов является их эндопротезирование. Число операций по замене крупных суставов постоянно растет: в 2003 г. в США было выполнено 220 000 артропластик тазобедренного сустава, а к 2030 г. ожидается увеличение числа аналогичных операций до 572 000 [1]. Вместе с тем, ни постоянное совершенствование техники оперативного вмешательства, ни применение современных антисептиков и дезинфектантов не уменьшают риск развития инфекционных осложнений в области установки эндопротеза. Частота инфекционных осложнений при первичном эндопротезировании составляет 0,2–2,5%, при ревизионной операции — 1,1–4,8%, а в случае ревизионного эндопротезирования у пациента с парапротезной инфекцией частота рецидива достигает 23,2–31,5% [2,3]. Искусственные суставы — одна из наиболее уязвимых групп имплантатов, для которых риск инфицирования сохраняется пожизненно, и, не в последнюю очередь, это обусловлено тем, что в присутствии инородного тела в 10 000 раз и более снижается минимальная абсцесс-продуцирующая

доза возбудителей инфекции, а сам макроорганизм становится более восприимчивым к бактериальным и грибковым инфекциям [4].

В последние десятилетия, благодаря исследованиям ученых в разных областях науки, удалось в значительной мере выяснить причины столь частой неэффективности антимикробной терапии инфекционных осложнений, возникающих в ортопедической имплантологии крупных суставов. Во многом это связывают со способностью микробных возбудителей параэндопротезной инфекции, в частности представителей рода *Staphylococcus*, формировать на имплантатах биопленки.

Существование в форме биопленок можно рассматривать как эффективную защитную стратегию бактерий. Микроорганизмы в составе биопленок (сессиальные формы) характеризуются множественной антибиотикорезистентностью и устойчивостью к воздействию иммунной системы макроорганизма [5]. Причины сниженной чувствительности сессиальных форм бактерий остаются предметом дискуссий. В условиях макроорганизма экзополисахаридный матрикс биопленки защищает бактерии от фагоцитоза нейтрофилами, стимулирует моно-

циты для продукции простагландина E, который подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, бласттрансформацию В-лимфоцитов, продукцию иммуноглобулинов и хемотаксис [6]. В клинических условиях это приводит к хронизации инфекционного процесса.

Планктонные клетки микробов характеризуются быстрой пролиферацией и распространением в новые локусы организма, в то время как для sessильных форм характерна «оседлость», специализация функций внутри биопленки и высокая фенотипическая резистентность, обусловленная медленным ростом с измененной физиологией и сниженным метаболизмом [7]. При стандартных режимах антибактериальной терапии биопленочная резистентность является одной из причин безуспешных попыток эрадикации бактерий, адгезированных на поверхности имплантатов [5, 8]. Кроме того, биопленки могут представлять собой постоянный источник персистирующих микробных клеток, время от времени высвобождающихся из матрикса биопленки и диссеминирующих в окружающие сустав и отдаленные ткани макроорганизма.

Существование возбудителей в составе биопленок затрудняет диагностику имплант-ассоциированной инфекции и снижает эффективность антибактериальной терапии. При обследовании пациентов с наличием эндопротеза или других металлоконструкций низкая информативность дооперационной бактериологической диагностики параэндопротезной инфекции обусловлена тем, что в исследуемом аспирате могут отсутствовать планктонные формы возбудителя, тогда как на поверхности имплантата сформирована биопленка с прочно внедренными в нее инфекционными агентами [9].

На сегодняшний день общепризнанно, что стафилококки — главные возбудители инфекции области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии, в том числе после эндопротезирования крупных суставов. Двум видам стафилококка — *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* — в этиологии параэндопротезной инфекции отводится ведущая роль, во многом обусловленная их способностью быстро формировать многоуровневые микробные биопленки на поверхности искусственных имплантатов [10, 11]. Этот процесс у стафилококков детерминируется продукцией внеклеточной субстанции — полисахаридного межклеточного адгезина и других представленных на поверхности микробных клеток факторов, которые способствуют адгезии бактерий к имплантатам и последующему образованию многослойных кле-

точных кластеров, дающих начало образованию биопленок [8].

В результате того, что число эндопротезирований крупных суставов постоянно увеличивается, возрастает и связанная с проблемой параэндопротезной инфекции актуальность исследования причин развития данного осложнения, а также необходимость разработки методов ранней диагностики и эффективных способов лечения. Все это требует изучения свойств возбудителей, в частности *Staphylococcus* spp., изолированных из биоматериалов и с удаленных имплантатов, и выяснения патогенетической роли сформированных ими биопленок.

Цель исследования — изучить *in vitro* способность к формированию микробных биопленок у штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* — возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции, в зависимости от источника выделения штамма, вида возбудителя и его чувствительности к метициллину.

Материал и методы

Исследование основано на изучении способности к *биопленкообразованию* (БПО) у 394 штаммов стафилококков (241 — *S. aureus* и 153 — *S. epidermidis*), выделенных из тканевых биоптатов, аспиратов и удаленных конструкций у 321 пациента, получавших лечение в клинике РНИИТО им. Р. Р. Вредена в 2012 г. по поводу *имплант-ассоциированной инфекции* (ИАИ) после предшествующих ортопедических операций (табл. 1).

Для бактериологического исследования образцов биологического материала использовали прямой посев на питательные среды. Исследование компонентов удаленных эндопротезов включало обязательную деструкцию микробной биопленки с помощью ультразвуковой обработки в течение 5 мин, при мощности 300 Вт и номинальной частоте 40 кГц, с целью получения взвеси sessильных микробных клеток для дальнейшего культурального исследования [12].

Видовую идентификацию штаммов выполняли с использованием микробиологического анализатора Vitek 2 (BioMerieux); выявление метициллинорезистентности осуществляли *диско-диффузионным методом* с использованием агара Мюллера–Хинтона и дисков с цефокситином — FOX 30 (Oxoid, Великобритания). Согласно критериям EUCAST, версия 1.3 (2011), резистентными считали штаммы с диаметром зоны подавления роста для *S. aureus* <22 мм, для *S. epidermidis* <25 мм [13].

Пленкообразующие свойства штаммов изучали по методу G. D. Christensen et al. [14] с минималь-

Таблица 1. Распределение пациентов по виду хирургического вмешательства, предшествующего развитию ИАИ

| Хирургическое вмешательство | Количество пациентов (n=321) |
|---|------------------------------|
| Эндопротезирование тазобедренного сустава | 184 |
| Эндопротезирование коленного сустава | 90 |
| Остеосинтез костей голени | 14 |
| Эндопротезирование плечевого сустава | 10 |
| Спондилосинтез | 10 |
| Эндопротезирование локтевого сустава | 9 |
| Эндопротезирование голеностопного сустава | 4 |

ными изменениями в собственной модификации. Суточную бульонную культуру *Staphylococcus* spp. (18 ч, 37 °С) стерильным питательным бульоном разводили до стандартной мутности 0,5 McFarland, разбавляли в 100 раз и полученную микробную взвесь (10^6 КОЕ/мл) по 150 мкл вносили в лунки стерильных 96-луночных микропланшет, соблюдая 4-кратные повторности. В каждую серию опытов для оценки воспроизводимости результатов включали референтные штаммы *S. aureus* ATCC 6538 и *S. aureus* ATCC 25923. Отрицательным контролем служили лунки со стерильным питательным бульоном. Закрытые крышками планшеты инкубировали во влажной камере 48 ч при 37 °С, после чего удаляли инкубационную среду с микробным планктоном и вносили в лунки по 170 мкл 0,1% раствора кристаллического фиолетового на 40 мин. Затем планшеты трехкратно отмывали водой и проводили экстракцию красителя этиловым спиртом в течение 45 мин с последующим измерением оптической плотности (ОП) полученных экстрактов кристаллического фиолетового при длине волны 540 нм (iEMS-фотометр, Thermo Labsystems). Средние значения по результатам 4-кратных измерений вносили в базу данных эксперимента.

Для референтных штаммов *S. aureus* ATCC 6538 и *S. aureus* ATCC 25923 средние значения ОП и среднеквадратичное отклонение между сериями измерений способности к биопленкообразованию (БПО) составили $0,596 \pm 0,127$ и $0,052 \pm 0,018$ соответственно. По результатам измерения ОП штаммы были распределены на две группы в зависимости от их способности к биопленкообразованию: БПО-0 — слабые биопленкообразователи ($ОП < 0,2$) и БПО-1 — сильные биопленкообразователи ($ОП \geq 0,2$) [15].

Для достижения поставленной цели анализировали зависимость степени БПО от источника выделения штамма, вида стафилококка и чувствительности к метициллину. Статистическую обработку выполняли с помощью MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США), для статистического анализа полученных данных использовали Z-критерий стандартного нормального распределения для оценки разности между долями [16]. Различия принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Эпидемиологическая характеристика исследуемых штаммов. Исследуемые штаммы стафилококков были выделены из различных источников: 77,2% изолятов — из биологического материала, включая биоптаты ($n=144$) и аспираты ($n=160$); 22,8% штаммов ($n=90$) — с удаленных ортопедических конструкций (эндопротезов, металлоконструкций, спейсеров). У половины всех исследуемых штаммов стафилококков выявлена устойчивость к метициллину. При этом из биологического материала метициллинорезистентные штаммы выделяли значительно чаще ($p < 0,01$), чем с ортопедических конструкций (53% vs 35,6%). Среди *S. aureus* метициллинорезистентные (MRSA) штаммы составили 30,7%, среди *S. epidermidis* метициллинорезистентные (MRSE) — 77,8%. Установлено (рис. 1), что с ортопедических конструкций, в сравнении с биологическим материалом, значительно чаще ($p < 0,01$) выделяли метициллиночувствительные *S. aureus* (MSSA) и реже — MRSE ($p < 0,01$).

Оценка способности биопленкообразования выделенных штаммов. В результате проведенного исследования выявлено, что выраженной способностью к формированию биопленок (БПО-1) обладали 40,9% исследованных штаммов. Стафилококки, выделенные из биоптатов и с удаленных ортопедических конструкций, в 1,5 раза чаще ($p < 0,01$)

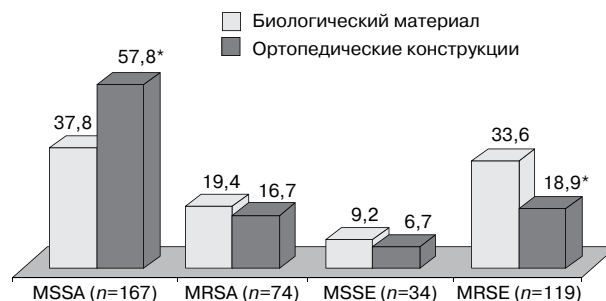


Рис. 1. Сравнительное распределение *S. aureus* и *S. epidermidis* в зависимости от источника выделения и чувствительности к метициллину, %

Примечание. * — $p < 0,01$ в сравнении с биологическим материалом

Таблица 2. Распределение штаммов *Staphylococcus* spp. (n=394) из различных источников по степени БПО

| Степень БПО | Ортопедические конструкции | Тканевые биоптаты | Аспираты | Всего |
|-------------|----------------------------|-------------------|------------|------------|
| | количество штаммов, % (n) | | | |
| БПО-0 | 52,2 (47) | 52,8 (76) | 68,7 (110) | 59,1 (233) |
| БПО-1 | 47,8* (43) | 47,2* (68) | 31,3 (50) | 40,9 (161) |
| Итого | 100 (90) | 100 (144) | 100 (160) | 100 (394) |

Примечание. * – (p<0,01) по сравнению с долей сильных биопленкообразователей (БПО-1), выделенных из аспиратов

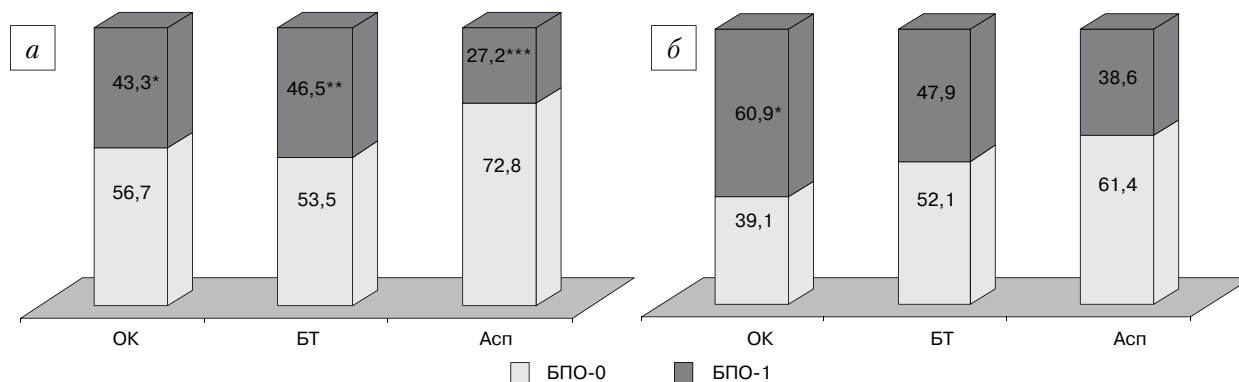


Рис. 2. Распределение по способности к БПО штаммов *S. aureus* (n=241) (а) и *S. epidermidis* (n=153) (б) из различных источников выделения, %: ОК – удаленные ортопедические конструкции; БТ – биоптаты тканевые; Асп – аспираты

* – p<0,05, по сравнению с долей изолятов с БПО-1, выделенных из аспиратов

** – p<0,01, по сравнению с долей изолятов с БПО-1, выделенных из аспиратов

*** – p<0,01, по сравнению с долей изолятов *S. epidermidis* с БПО-1, выделенных из того же источника

проявляли БПО-1, по сравнению с изолятами из аспиратов (табл. 2).

Анализ межвидовых различий по способности к биопленкообразованию, в зависимости от источника выделения возбудителей, показал (рис. 2, а и б), что среди изолятов с ортопедических конструкций штаммы *S. epidermidis* чаще, чем *S. aureus* (60,9% vs. 43,3%; p>0,05) демонстрировали БПО-1. Установлено также, что штаммы обоих видов стафилококков, выделенные из аспиратов, в подавляющем большинстве случаев характеризовались слабой способностью к формированию биопленки, в отличие от изолятов из тканевых биоптатов (p<0,05) и с ортопедических конструкций (p<0,05) (см. рис. 2, а и б).

В целом, штаммы *S. aureus* реже, чем *S. epidermidis* (p<0,01), демонстрировали БПО-1 (37,3%), при этом сильные биопленкообразователи среди MSSA встречались несколько чаще (рис. 3), чем среди MRSA (40,1% vs 31,1%, p>0,05). В то же время, выраженная способность к формированию биопленки, вне зависимости от чувствительности к метициллину, установлена у 46,4% изолятов *S. epidermidis*. Межвидовой сравнительный анализ показал, что сильных биопленкообразователей среди штаммов MRSE было достоверно больше по сравнению с MRSA (47,9% vs 31,1%; p<0,05).

Обсуждение результатов

S. aureus и *S. epidermidis* являются наиболее распространенными возбудителями инфекций в ортопедической имплантологии [17,18]. Представители *S. aureus* обладают множеством факторов вирулентности, ответственных за быстрое развитие инфекционного процесса, и часто являются резистентными или полирезистентными к антибиотикам [19]. В силу этих обстоятельств, многие десятилетия *S. aureus* находится в фокусе пристального внимания ученых и практических врачей всего мира. И только в последнее десятилетие появилось понимание истинной роли коагулазонегативных стафилококков (КНС) и их значения в развитии послеоперационных инфекционных осложнений, в частности ИАИ в травматологии и ортопедии.

Представители КНС, главным образом *S. epidermidis*, в отличие от *S. aureus*, обладают минимальным набором факторов вирулентности. Кроме того, являясь комменсалами, они в значительном количестве населяют кожные покровы и слизистые оболочки организма [20], в связи с чем до недавнего времени штаммы *S. epidermidis*, выделенные при бактериологической диагностике инфекционных осложнений, расценивали как контаминанты,

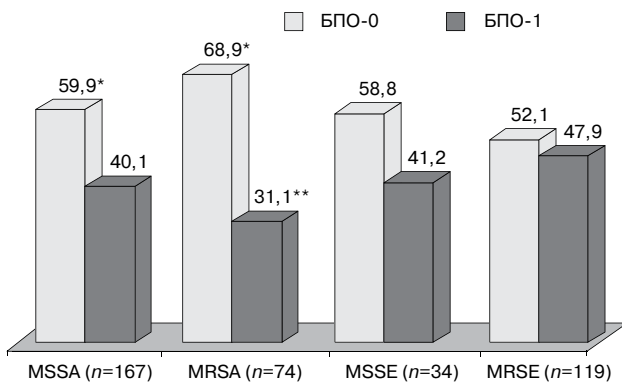


Рис. 3. Распределение штаммов *Staphylococcus* spp. ($n=394$) по способности к БПО в зависимости от вида и чувствительности к метициллину, %.

Примечание. * – ($p<0,01$) в сравнении с долей БПО-0 в той же группе;

** – ($p<0,05$) в сравнении с долей БПО-1 в группе MRSE.

а не как возбудители. Однако все более широкое использование различных медицинских изделий и биоматериалов, внедряемых в организм человека, привело к накоплению значительного количества фактов, свидетельствующих о причастности *S. epidermidis* к биоматериал-ассоциированным инфекциям. В результате ряда исследований было показано, что способность *S. epidermidis* образовывать биопленки является мощным фактором вирулентности, определяющим на сегодняшний день этиологическое лидерство *S. epidermidis* в имплант-ассоциированных инфекциях [21, 22].

По данным зарубежной научной литературы, еще в прошлом десятилетии резистентность *S. epidermidis*, возбудителей нозокомиальных инфекций, к бета-лактамам составляла 37–60% [23, 24]. Таким образом, *S. epidermidis* освоили нозокомиальную среду в качестве новой экологической ниши и превратились в возбудителя, заслуживающего особого внимания, что подтверждается результатами нашего исследования, в котором установлено двукратное преобладание количества резистентных к метициллину клинических штаммов *S. epidermidis*, в сравнении с количеством аналогичных изолятов *S. aureus* (77,8 и 30,7% соответственно).

В настоящее время среди нозокомиальных штаммов *S. epidermidis* выявлено лишь ограниченное число эпидемических клонов, основная часть которых принадлежит большому клональному комплексу CC2 [20]. Эти штаммы являются носителями различных кассет SCCmec, детерминирующих метициллинорезистентность и характеризующихся выраженной способностью формировать биопленки, в том числе на изделиях медицинского назначения, что также можно отнести к одному из

механизмов неспецифической резистентности [21]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, *S. epidermidis* может представлять собой резервуар генов, которые в случае горизонтального переноса могут усиливать патогенный потенциал *S. aureus* [25, 26].

В результате скрининга способности стафилококков к формированию биопленок выявлено, что 40,9% (161/394) штаммов, включенных в настоящее исследование, являлись сильными биопленкообразователями (см. табл. 2). В свою очередь, стафилококковые изоляты из тканевых биоптатов и с удаленных ортопедических конструкций характеризовались интенсивной продукцией биопленки почти в половине случаев (47,2 и 47,8% соответственно), тогда как штаммы, выделенные из аспиратов, значительно реже ($p<0,01$) демонстрировали выраженную способность к БПО (31,3%). По-видимому, это может быть связано с тем, что из аспиратов чаще выделяются планктонные формы штаммов, не обладающие достаточной способностью к формированию микробных пленок.

Межвидовой сравнительный анализ распределения штаммов стафилококков по способности к БПО и в зависимости от источника выделения показал (см. рис. 2), что обнаруженные в аспиратах и на ортопедических конструкциях штаммы *S. epidermidis* чаще аналогичных изолятов *S. aureus* ($p<0,01$) характеризуются выраженной способностью к БПО. Процентное соотношение количества штаммов с разной степенью БПО, из числа выделенных из тканевых биоптатов, практически совпадает у изолятов обоих видов. Тот факт, что штаммы *S. epidermidis*, в том числе изолированные из биологических образцов, проявляют более интенсивное БПО, вероятно, можно объяснить способностью *S. epidermidis* к формированию биопленок, даже в случае отсутствия *ica* оперона в их геноме [27]. Некоторым исследователям удалось установить, что у клинически значимых штаммов *S. epidermidis* биопленкообразование является многофакторным процессом, и в *in vivo* условиях агрессивная для стафилококков внешняя среда, не благоприятствующая условиям роста, вынуждает данных возбудителей к формированию биопленки для своей защиты, что, возможно, также играет роль в патогенезе ИАИ [28, 29].

В целом, штаммы *S. aureus*, включенные в исследование, в большинстве случаев характеризовались слабой способностью к БПО, вне зависимости от того, были они выделены с металлоконструкций или из биологических образцов: 57% и 65% соответственно. Несмотря на это, нельзя преуменьшать их роль в патогенезе ИАИ. Участие *S. aureus* в инфек-

циях, связанных с формированием микробных биопленок, требует заведомо более интенсивного лечения. Как правило, такие инфекции очень трудно поддаются антибиотикотерапии, и эндопротезы, инфицированные штаммами *S. aureus*, подлежат удалению чаще, чем инфицированные штаммами *S. epidermidis*, что может быть обусловлено наличием у *S. aureus* большего количества факторов патогенности, приводящих к более ярким клиническим проявлениям инфекционного процесса и распространению инфекционного агента в другие локусы организма человека, вызывая в ряде случаев генерализацию инфекции [24].

В настоящем исследовании к метициллину были резистентны 49% штаммов стафилококков. При этом из биологического материала метициллинорезистентные штаммы выделяли значительно чаще ($p < 0,01$), чем с ортопедических конструкций (53% vs 35,6%). По-видимому, изолятам с удаленных конструкций пленкообразующие свойства присущи в большей степени, нежели метициллинорезистентность. Это может быть обусловлено, с одной стороны, повышенной тропностью сильных пленкообразователей к искусственным поверхностям имплантатов, с другой стороны, большей частотой инфицирования мягких тканей госпитальными метициллинорезистентными штаммами стафилококков. В настоящее время показано, что данные, полученные при обычном тестировании планктонных микробных клеток, не отражают истинного уровня резистентности бактерий. Бактерии, растущие в составе биопленок, оказываются в 100–1000 раз менее чувствительны к антибиотикам, чем планктонные формы [5]. В клинической практике это приводит к тому, что антимикробные препараты, активные в отношении планктонных бактерий, не обеспечивают эрадикации возбудителя у пациентов с инфицированными эндопротезами. Однако до настоящего времени не существует стандартизированных методов оценки антибиотикочувствительности биопленочных форм стафилококков, которые можно использовать в рутинной клинической практике.

В результате исследования нам не удалось выявить значимой связи между метициллинорезистентностью и способностью к БПО у штаммов *Staphylococcus* spp., выделенных при ортопедических инфекциях: сильными биопленкообразователями являлись 41,5% штаммов чувствительных и 40,9% — резистентных к метициллину. Анализ с учетом вида показал (см. рис. 3), что выраженную способность к БПО штаммы MRSE проявляли почти в половине случаев, в то время как

среди MRSA такие штаммы составили менее трети ($p < 0,05$). Метициллиночувствительные *S. aureus* и *S. epidermidis* практически не отличались по доле изолятов с выраженной способностью к БПО: 40,1 и 41,2% соответственно. Подобные результаты приведены в исследовании К. Smith с соавт., в котором авторы указывают на отсутствие корреляции ($p = 0,77$) между чувствительностью штаммов *S. aureus* к метициллину и их пленкообразующей способностью [30]. Авторы предполагают, что способность формировать биопленку скорее зависит от источника выделения штамма. Этот тезис вполне подтвердился в нашем исследовании: изоляты с удаленных протезов и биопатов тканей обоих видов стафилококка проявляли значимо более выраженную способность к БПО по сравнению с изолятами из аспиратов (см. рис. 2). Единого мнения в этом вопросе на сегодняшний день нет. Некоторые авторы подчеркивают, что у экзополисахарид-продуцирующих штаммов достоверно чаще отмечается резистентность к аминогликозидам, сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину и встречается полирезистентность к антибиотикам [23]. Однако очевидно, что каждый случай выявления выраженной биопленкоформирующей способности у метициллинорезистентных стафилококков предполагает более сложную антибиотикотерапию и меньшие шансы на ее успех.

Выводы

Стафилококки, возбудители ортопедической имплант-ассоциированной инфекции, в 40,9% случаев являлись сильными биопленкообразователями.

Резистентность к метициллину выявлена у 30,7 и 77,8% исследованных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* соответственно. Метициллинорезистентные штаммы выделялись значительно чаще ($p < 0,01$) из биологического материала, чем с удаленных ортопедических конструкций: в 53 и 35,6% случаев соответственно.

Выраженной способностью к формированию микробных биопленок характеризовались 37,3% изолятов *S. aureus* и 46,4% *S. epidermidis*.

Способность к формированию биопленок у стафилококков зависит от источника выделения штамма и значительно чаще определяется у изолятов из тканевых биопатов и с удаленных ортопедических конструкций. Штаммы обоих видов стафилококка, выделенные из аспиратов, в подавляющем большинстве случаев характеризуются слабым БПО.

Наиболее часто сильные биопленкообразователи встречались среди изолятов *S. epidermidis* с удаленных ортопедических конструкций (60,9%).

Литература

- Lee K., Goodman S.B. Current state and future of joint replacements in the hip and knee. *Expert Rev Med Devices* 2008; 5:383-93.
- Phillips C.B., Barrett J.A., Losina E., et al. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(1):20-6.
- Lie S.A., Engesaeter L.B., Havelin L.I., Gjessing H.K., Vollset S.E. Dependency issues in survival analyses of 55,782 primary hip replacements from 47,355 patients. *Stat Med* 2004; 23:3227-40.
- Zimmerli W., Trampuz A., Biomaterials-associated infection: a perspective from the clinic. In: *Biomaterials Associated Infection: Immunological Aspects and Antimicrobial Strategies*; Moriarty T.F., Zaat S.A.J., Busscher H. eds.; Springer: NY, Heidelberg Dordrecht: London, ed. 2013; pp. 3-24.
- Raja A.F., Furqan A., Inshad A. Kh., et al. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto- β -boswellic acid from *Boswellia serrata*. *BMC Microbiology* 2011; 11:1-9.
- de Haas C.J., Veldkamp K.E., Peschel A., et al. Chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus*, a bacterial antiinflammatory agent. *J Exp Med* 2004; 199:687-95.
- Jiang X., Pace J.L. Microbial Biofilms. In: *Biofilms, Infection and Antimicrobial Therapy*; Pace J.L., Rupp M., Finch R.G., eds.; Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2006; p. 3-19.
- Lin M., Chang F., Hua M., Wu Y., Liu S. Inhibitory effects of 1,2,3,4,6-penta-O-Galloyl- β -D-glucopyranose on biofilm formation by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1021-7.
- Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:1045-63.
- Barberán J. Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 3):93-101.
- Brady R.A., Calhoun J.H., Leid J.G., Shirtliff M.E. Infections of orthopaedic implants and devices. In: *Biofilms and Device-Related Infections*. Shirtliff M.E. and Leid J.G. eds.; Springer: NY, 2009; pp. 15-56.
- Trampuz A., Piper K.E., Jacobson M.J., et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007; 357:654-63.
- European committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3, 2011. Available from: URL: http://www.eucast.org/antimicrobial_susceptibility_testing/previous_versions_of_tables/
- Christensen G.D., Simpson W.A., Younger J.J., et al. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J Clin Microbiol* 1985; 22:996-1006.
- Esteban J., Molina-Manso D., Spiliopoulou I., et al. Biofilm development by clinical isolates of *Staphylococcus* spp. from retrieved orthopedic prostheses *Acta Orthopaedica* 2010; 81(6):674-9.
- Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000; С. 70-3.
- Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В. с соавт. Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика при стафилококковых инфекциях протезированных суставов. *КМАХ* 2013; 15(2):115-23.
- Peel T.N., Cheng A.C., Buising K.L., Choonga P.F. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2386-91.
- Сидоренко С.В. Микробиологические аспекты хирургических инфекций. *Инфекции в хирургии* 2003; (1):22-7.
- Fey P.D., Olson M.E. Current concepts in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Future Microbiol* 2010; 5:917-33.
- Schoenfelder S.M., Lange C., Eckart M., et al. Success through diversity – how *Staphylococcus epidermidis* establishes as a nosocomial pathogen. *Int J Med Microbiol* 2010; 300:380-6.
- Ziebuhr W., Hennig S., Eckart M., et al. Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: how a commensal bacterium turns into a pathogen. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28 (Suppl 1):14-20.
- Arciola C.R., Campoccia D., Gamberini S., et al. Antibiotic resistance in exopolysaccharide-forming *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates from orthopaedic implant infections. *Biomaterials* 2005; 26:6530-5.
- Otto M. Staphylococcal biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 322:207-28.
- Bloemendaal A.L.A., Brouwer E.C., Fluit A.C. Methicillin resistance transfer from *Staphylococcus epidermidis* to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a patient during antibiotic therapy. *PLoS ONE* 2010; 5(7):e11841.
- Otto M. Coagulase-negative staphylococci as reservoirs of genes facilitating MRSA infection: Staphylococcal commensal species such as *Staphylococcus epidermidis* are being recognized as important sources of genes promoting MRSA colonization and virulence. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 2013; 35:4-11.
- O'Gara J.P., Humphreys H. *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications. *J Med Microbiol* 2001; 50:582-7.
- McCann M.T., Gilmore B.F., Gorman S.P. *Staphylococcus epidermidis* device-related infections: pathogenesis and clinical management. *JPP* 2008; 60:1551-71.
- Fitzpatrick F., Humphreys H., Smyth E.G., et al. Environmental regulation of biofilm formation in intensive care unit isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *J hospital infection* 2002; 52:212-8.
- Smith K., Perez A., Ramage G., et al. Biofilm formation by Scottish clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 2008; 57:1018-23.

Список конференций

| | | |
|---|---|---|
| <p>30 июня – 4 июля 2014</p> | <p>4–6 июля 2014</p> | <p>9–11 июля 2014</p> |
| <p>Molecular Typing Methods for Pathogens, ESCMID Postgraduate Education Course Леон, Франция</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.escmid.org/profession_career/educational_activities/escmid_courses_and_workshops</p> | <p>Bringing PK and PD in Fungal Infections into the Clinic, ESCMID Postgraduate Education Course Неймеген, Нидерланды</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.escmid.org/profession_career/educational_activities/escmid_courses_and_workshops/bringing_pk_and_pd_in_fungal_infections_into_the_clinic</p> | <p>Infectious Diseases World Summit Бостон, США</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.gtcbio.com/conferences/infectious-diseases-world-summit-overview</p> |
| <p>20–25 июля 2014</p> | <p>26–29 августа 2014</p> | <p>6–9 сентября 2014</p> |
| <p>20th International AIDS Conference Мельбурн, Австралия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.aids2014.org</p> | <p>International Symposium on Staphylococci & Staphylococcal Infections Чикаго, США</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.issisi2014.com</p> | <p>The 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Вашингтон, США</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.icaac.org/</p> |
| <p>6–10 сентября 2014</p> | <p>7–11 сентября 2014</p> | <p>9–11 сентября 2014</p> |
| <p>2014 European Respiratory Society (ERS) Annual Congress Мюнхен, Германия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.erscongress.org</p> | <p>Hepatitis C Virus and Related Viruses 21st International Symposium Банфф, Канада</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.hcv2014.org</p> | <p>Influenza 2014: One Influenza, One World, One Health Оксфорд, Великобритания</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.lpmhealthcare.com/influenza-2014</p> |

| | | |
|---|---|---|
| <p>14–17 сентября 2014</p> <p>5th ESWI Influenza Conference Рига, Латвия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.eswiconference.org</p> | <p>16–19 сентября 2014</p> <p>3rd Workshop on Antimicrobial Susceptibility Testing and Surveillance, ESCMID Postgraduate Technical Workshop Линц, Австрия</p> <p>Контактная информация: www.escmid.org/profession_career/educational_activities/escmid_courses_and_workshops/3rd_workshop_on_antimicrobial_susceptibility_testing_and_surveillance</p> | <p>18–20 сентября 2014</p> <p>XVIII IUSTI Congress Europe Мальта</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.iustimalta2014.org</p> |
| <p>19–20 сентября 2014</p> <p>International Conference on Infections and their Prevention Пекин, Китай</p> <p>Контактная информация: www.escmid.org/research_projects/escmid_conferences/international_conference_on_infections_and_their_prevention</p> | <p>26–28 сентября 2014</p> <p>4th International Symposium: Sexually Transmitted Infections – New Horizons Бриони, Хорватия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.sti-brijuni2014.com</p> | <p>29 сентября – 1 октября 2014</p> <p>IDWeek 2013 Advancing Science, Improving Care Сан-Франциско, США Anaerobic Bacteria: Next Generation Technology Meets Anaerobic Diagnostics, ESCMID Postgraduate Technical Workshop Гронинген, Нидерланды</p> <p>Контактная информация: www.escmid.org/profession_career/educational_activities/escmid_courses_and_workshops/anaerobic_bacteria_next_generation_technology_meets_anaerobic_diagnostics/</p> |
| <p>29 сентября – 1 октября 2014</p> <p>Infection Prevention Society Annual Conference Глазго, Великобритания</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.ips.uk.net/education-events/annual-conference</p> | <p>1–3 октября 2014</p> <p>III International Conference on Antimicrobial Research (ICAR) Мадрид, Испания</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.icar-2014.org</p> | <p>2–3 октября 2014</p> <p>Infection Management in the Elderly: Room for Improvement, ESCMID Postgraduate Education Course Анесси, Франция</p> <p>Контактная информация: https://www.escmid.org/profession_career/educational_activities/escmid_courses_and_workshops/infection_management_in_the_elderly_room_for_improvement/</p> |

| | | |
|---|--|---|
| <p>6–8 октября 2014</p> <p>Advanced Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modelling and Simulation, ESCMID Postgraduate Technical Workshop Ливерпуль, Великобритания</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.eswiconference.org</p> | <p>8–12 октября 2014</p> <p>ID Week Филадельфия, США</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.idweek.org</p> | <p>9 октября 2014</p> <p>Viral Hepatitis Congress Франкфурт, Германия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.viral-hep.org</p> |
| <p>16–17 октября 2014</p> <p>V Дальневосточная конференция по антимикробной терапии Владивосток, Россия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.antibiotic.ru/iacmac/ru/confer/</p> | <p>20–23 октября 2014</p> <p>ESCMID-SHEA Training Course in Hospital Epidemiology Пхукет, Таиланд</p> <p>Контактная информация: Сайт: https://www.escmid.org/profession_career/educational_activities/escmid_courses_and_workshops/training_course_in_hospital_epidemiology/</p> | <p>22–24 октября 2014</p> <p>ESCMID Conference on Reviving Old Antibiotics Вена, Австрия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.escmid.org/research_projects/escmid_conferences/reviving_old_antibiotics</p> |
| <p>28–31 октября 2014</p> <p>HIV Research For Prevention Кейптаун, ЮАР</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.hivr4p.org</p> | <p>29–31 октября 2014</p> <p>Acute Infectious Encephalitis: Challenges in Clinical and Biological Diagnosis, ESCMID Postgraduate Education Course Гренобль, Франция</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.escmid.org/profession_career/educational_activities/escmid_courses_and_workshops/acute_infectious_encephalitis_challenges_in_clinical_and_biological_diagnosis</p> | <p>31 октября – 3 ноября 2014</p> <p>International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (IMED) Вена, Австрия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.imed.isid.org</p> |

| | | |
|--|--|--|
| <p>2–6 ноября 2014</p> <p>HIV Drug Therapy Глазго, Великобритания</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.hivglasgow.org</p> | <p>5–7 ноября 2014</p> <p>2014 European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE) Стокгольм, Швеция</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.ecdc.europa.eu/en/escaide/Pages/ESCAIDE.aspx</p> | <p>7–8 ноября 2014</p> <p>How to Design and Perform your Clinical Studies in Infectious Diseases and Clinical Microbiology, ESCMID Postgraduate Education Course Тубинген, Германия</p> <p>Контактная информация: www.escmid.org/profession_career/educational_activities/escmid_courses_and_workshops/how_to_design_and_perform_your_clinical_studies_in_infectious_diseases_and_clinical_microbiology</p> |
| <p>9–13 ноября 2014</p> <p>9th International Respiratory Syncytial Virus Symposium Стелленбош, ЮАР</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.rsv2014.co.za</p> | <p>11–14 ноября 2014</p> <p>18th IUSTI Asia-Pacific Conference Бангкок, Таиланд</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.iusti2014bangkok.com</p> | <p>16–18 ноября 2014</p> <p>9th Healthcare Infection Society International Conference Леон, Франция</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.his.org.uk/events/his2014</p> |
| <p>20 октября – 22 ноября 2014</p> <p>Сертификационный цикл по специальности «Бактериология» Смоленск, Россия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.antibiotic.ru/iacmac/ru/confer/2014/1020</p> | <p>6–8 марта 2015</p> <p>3rd ESCMID Conference on Vaccines - Vaccines for Mutual Protection Лиссабон, Португалия</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.escmid.org/research_projects/escmid_conferences/vaccines_conference</p> | <p>25–28 апреля 2015</p> <p>25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) Копенгаген, Дания</p> <p>Контактная информация: Сайт: www.eccmid.org/eccmid_2015</p> |

Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте www.m-vesti.ru)

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

127434, г. Москва, а/я 116, редакция журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»
или (предпочтительно) по электронной почте на адрес iacmac_journal@antibiotic.ru

Требования к представляемым рукописям

Краткое изложение технических требований:

- печатайте все разделы рукописи через 2 интервала между строками;
- все страницы должны быть последовательно пронумерованы;
- представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельном листе), рисунки (каждый на отдельном листе);
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;
- обязательно укажите контактный адрес с указанием фамилии и полного имени и отчества контактного лица.

Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи;
- 2) инициалы и фамилию 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 учрежде-

ния, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений *r*, которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>).

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Не допускаются ссылки на «личные сообщения», за исключением тех случаев, когда они содержат важную информацию, которую нельзя получить другими способами.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Статьи в журналах

1. Стандартная журнальная статья

Если в статье не более 6 авторов, то указываются все авторы:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указываются.

Если в статье более 6 авторов, перечислите первых 3 автора и добавьте «и соавт. (et al.)»:

Parkin-D.M., Clayton-D., Black-R.J., et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

2. Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

3. Автор не указан

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Статья написана не на английском языке

Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи.

Отечественные статьи указываются на русском языке.

5. Том с приложением

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1):275-82.

6. Номер с приложением

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):89-97.

7. Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):303-6.

8. Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):377-8.

9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

10. Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

11. Нумерация страниц римскими цифрами

Fisher G.A., Sikic B.I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9(2):XI-XII.

12. Тип статьи, указываемый при необходимости

Enzensberger W., Fisher P.A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Clement J., De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992; 42:1285.

13. Статья, содержащая опровержение

Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. In: *Nat Genet* 1994; 6:426-31] *Nat Genet* 1995; 11:104.

14. Статья с опубликованным впоследствии опровержением

Liou G.I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1083-8.

15. Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток

Hamlin J.A., Kahn A.M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162:278]. *West J Med* 1995; 162:28-31.

Книги и другие монографии

16. Физические лица в качестве авторов

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. Редакторы, составители в качестве авторов

Norman I.J., Redfem S.J., editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. *Организация в качестве автора и издателя*

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. *Глава в книге*

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. *Материалы конференции*

Kimura J., Shibasaki H., editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. *Доклад на конференции*

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6–10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

22. *Научный или технический отчет*

Изданный финансирующей организацией:

Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: 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 материалы25. *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 материалы32. *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 материалы33. *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, полностью приведите источник или получите на это разрешение.

Единицы измерения

Измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях.

Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба.

Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI).

Сокращения и символы

Используйте 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).