

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной
химиотерапии

Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии
Смоленской государственной
медицинской академии

Учредитель:

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

Издатель:

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

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

Подписные индексы:

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

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

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

Адрес для корреспонденции:

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

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

Адрес электронной почты:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:

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

Присланные в редакцию статьи
рецензируются

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

Клинические рекомендации

А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, С.В. Яковлев, Л.С. Страчунский,
Р.С. Козлов, С.А. Рачина – Внебольничная пневмония у взрослых:
практические рекомендации по диагностике,
лечению и профилактике (пособие для врачей)198

Болезни и возбудители

А.И. Синопальников, А.В. Воробьев,
Ю.Г. Белоцерковская, И.В. Андреева – Тяжелый острый
респираторный синдром (ТОРС, SARS)225

Л.Г. Боронина, М.П. Кукушкина, К.В. Крутова, С.М. Блинова – Род
Chryseobacterium (Flavobacterium): клиническое значение,
идентификация, чувствительность к антибиотикам243

Т.И. Карпова, Т.Е. Фирсова, Л.В. Родина, В.М. Котляров,
И.С. Тартаковский, С.А. Ермолаева – Типирование
Listeria monocytogenes на основе полиморфизма генов
факторов патогенности251

Антимикробные препараты

Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько, М.В. Эйдельштейн,
О.У. Стецюк, Е.Л. Рябкова, А.С. Андреева, исследовательская
группа РОСНЕТ – Сравнительная активность цефепима и других
антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных
возбудителей инфекций в России259

А. Салливан, К. Норд – Место пробиотиков в терапии инфекций
желудочно-кишечного тракта у человека275

Фармакоэпидемиология

В.И. Петров, Г.В. Ершов, Ю.С. Ковалева, Д.Н. Бочкарев,
А.В. Чернавин, Я.Г. Алексеева – Особенности периоперационного
применения антимикробных средств в гинекологической практике:
результаты фармакоэпидемиологического исследования285

Коротко о новом

Амоксиклав®2Х – новая пероральная форма
амоксициллина/клавуланата293

Информация

Краткие правила для авторов296

Главный редактор:
Синопальников А.И. Москва

Исполнительный директор:
Пискунов Г.Г. Москва

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

Ответственный секретарь: Дехнич А.В.

Ответственный редактор: Якушин С.Б.

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

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

Редактор номера:
Ляшенко Н.И. Москва

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

Production Manager:
Piskunov G.G. Moscow

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

Editorial Manager: Dekhnich A.V.

Assistant Editor: Yakushin S.B.

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

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

Editor of Issue:
Ljashenko N.I. Moscow

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

Volume 5, No 3, 2003

Journal of Interregional Association
for Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy

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

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

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

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

Peer reviewed

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

All rights reserved

Proper citation is required

Contents

Guideline for Clinicians

A.G. Chuchalin, A.I. Sinopalnicov, S.V. Yakovlev, L.S. Stratchounski,
R.S. Kozlov, S.A. Rachina – Community – Acquired Pneumonia:
Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis198

Diseases and Pathogens

A. Sinopalnicov, A.Vorobiov, J. Belotserkovskaya, I. Andreeva – Severe
Acute Respiratory Syndrome (SARS)225

L.G. Boronina, M.P. Kukushkina, K.V. Krutova, S.M. Blinova –
Chryseobacterium (Flavobacterium) spp.: Clinical Significance,
Identification, Antimicrobial Susceptibility243

T.I. Karpova, T.E. Firsova, L.V. Rodina, V.M. Kotlyarov, I.S. Tartakovski,
S.A. Ermolaeva – Typing of *Listeria monocytogenes* on the Basis
of Polymorphism of Genes Encoding the Pathogenicity Factors251

Antimicrobials

L.S. Stratchounski, G.K. Reshedko, M.V. Edelstain, O.U. Stetsiouk,
E.L. Ryabkova, A.S. Andreeva, and the ROSNET Study Group – Comparative
Activity of Cefepime and Other Antimicrobials Against Nosocomial
Gram-Negative Pathogens in Russia259

A. Sullivan, C.E. Nord – The Place of Probiotics in Human
Intestinal Infections275

Pharmacoepidemiology

V.I. Petrov, G.V. Ershov, Yu.S. Kovaleva, D.N. Bochkarev,
A.V. Tchernavin, Ya.G. Alekseeva – Perioperative Use of Antimicrobials
in Gynecology: Results of Pharmacoepidemiological Study285

ABC of New Antimicrobials

New Oral Formulation of Amoxicillin/Clavulanic Acid293

Information

Instructions for Authors296

УДК 616.24-002-053.8

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

Пособие для врачей**

Community – Acquired Pneumonia: Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis

Guidelines for Clinicians (approved by the Ministry of Health of Russian Federation)

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. К настоящему времени накоплено достаточно данных для выработки национальных рекомендаций по ведению больных с ВП. Основная цель клинических рекомендаций – улучшение диагностики и качества лечения больных с ВП в амбулаторной практике и стационаре.

Разработанные рекомендации адресованы, прежде всего, врачам терапевтам и пульмонологам поликлиник и стационаров, реаниматологам, клиническим фармакологами, преподавателям меди-

цинских ВУЗов, а также могут представлять интерес для врачей других специальностей. Клинические рекомендации могут послужить основой разработки стандартов оказания медицинской помощи на федеральном и региональном уровнях.

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

мнению авторов, должны быть предметом отдельного обсуждения.

В настоящей работе авторы сделали попытку критически оценить обоснованность различных подходов к диагностике и лечению ВП с позиций доказательной медицины. С этой целью все представленные рекомендации были классифицированы в соответствии с уровнем доказательности. Данный подход хорошо подходит для разработки алгоритма по диагностике и обследованию пациентов с ВП. Вместе с тем, у экспертов возникли определенные проблемы с определением уровней доказательности рекомендаций по антибактериальной терапии. Очень сложно

* Коллектив авторов:

Чучалин А.Г., академик РАМН, профессор, директор НИИ пульмонологии, главный пульмонолог Минздрава России;
Синопальников А.И., профессор, начальник кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, главный пульмонолог Минобороны России;
Яковлев С.В., профессор кафедры внутренних болезней № 4 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова;
Страчунский Л.С., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, руководитель Научно-методического центра Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности;
Козлов Р.С., доцент, зам. директора НИИ антимикробной химиотерапии СГМА;
Рачина С.А., ассистент кафедры клинической фармакологии СГМА.

** Одобрено Минздравом России (письмо № 10-8/1447 от 07.08.03).

Категории доказательств для обоснования применения в клинических рекомендациях

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

корректно применить деление на уровни доказательности в отношении выбора антибиотиков. Это связано с тем, что большинство рандомизированных клинических исследований антибиотиков проводятся до начала их широкого применения, когда уровень резистентности к ним минимальный. Кроме того, следует учитывать региональные особенности резистентности. Поэтому не всегда возможно распространять на Россию данные других стран. Авторам представляется обоснованным, что рекомендации по выбору антибиотиков должны основываться на мнении экспертов (*категория доказательств D*), но учитывать локальные данные об уровне резистентности.

Пособие для врачей «Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике» является результатом согласованного мнения экспертов, выработанного на основании тщательного анализа всех опубликованных за последние 10 лет исследований в этой области в отечественной и зарубежной литературе, включая и многочислен-

ные зарубежные рекомендации по ведению взрослых больных ВП – рекомендации Британского торакального общества (BTS, 2001), Европейского респираторного общества (ERS, 1998), Американского общества инфекционных болезней (IDSA, 2000), Американского торакального общества (ATS, 2001), Канадского общества инфекционных болезней/Канадского торакального общества (CIDS/CTS, 2000), Центров по контролю и профилактике болезней США (CDC, 2001).

Настоящее пособие обсуждалось на XII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2002 г.), X Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2003 г.), информационных порталах www.pulmonology.ru, www.antibiotic.ru, www.antimicrob.ru.

I. Эпидемиология

ВП относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Согласно официальной статистике (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ) в 1999 г. в Рос-

сии среди лиц в возрасте ≥ 18 лет было зарегистрировано 440 049 случаев ВП (3,9%). Очевидно, однако, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости. Так, согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых (≥ 18 лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста от 1–11,6‰; в старших возрастных группах – до 25–44‰.

В США ежегодно диагностируется 3 000 000–4 000 000 случаев ВП, из которых более 900 000 госпитализируются. Из числа последних непосредственно от ВП ежегодно умирают более 60 000 человек. В течение года общее число взрослых больных (≥ 18 лет) ВП в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 000 000 человек.

Летальность при ВП оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Напротив, у пациентов старше 60 лет при наличии сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких,

Таблица 1. Вероятность летального исхода больных ВП в зависимости от данных анамнеза, физического исследования и лабораторных показателей [обобщенные данные, Metlay J.P., Fine M.J., 2003]

Исследуемый критерий	Отношение шансов
Демография:	
– мужской пол	1,3 (1,2–1,4)
История настоящего заболевания:	
– охлаждение	0,4 (0,2–0,7)
– изменение психического статуса	2,0 (1,7–2,3)
– одышка	2,9 (1,9–3,8)
Сопутствующие заболевания:	
– сердечная недостаточность	2,4 (2,2–2,5)
– иммунодефицитные состояния	1,6 (1,3–1,8)
– сахарный диабет	1,2 (1,1–1,4)
– сосудистые заболевания	1,5 (1,3–1,6)
– онкологические заболевания	2,7 (2,5–2,9)
– неврологические заболевания	4,4 (3,8–4,9)
– заболевания почек	2,7 (2,5–2,9)
Физическое исследование:	
– тахипноэ (ЧД \geq 28 в минуту)	2,5 (2,2–2,8)
– гипотермия (t тела \leq 37°C)	2,6 (2,1–3,2)
– гипотензия (систолическое АД \leq 100 мм рт. ст.)	5,4 (5,0–5,9)
Лабораторные исследования:	
– азот мочевины крови \geq 7,14 ммоль/л	2,7 (2,3–3,0)
– лейкопения (\leq 4×10^9 /л)	5,1 (3,8–6,4)
– лейкоцитоз (\geq 10×10^9 /л)	4,1 (3,5–4,8)
– гипоксемия, ($pO_2 \leq$ 50 мм рт.ст.)	2,2 (1,8–2,7)
– мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме	3,1 (1,9–5,1)

злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистые заболевания и др.), а также в случаях тяжелого течения ВП (мультилобарная инфильтрация, вторичная бактериемия, тахипноэ \geq 30/мин, гипотензия, острая почечная недостаточность) этот показатель достигает 15–30%.

Существуют доказательства вероятности летального исхода больных ВП в зависимости от данных анамнеза, физического и лабораторного исследований (табл. 1).

II. Определение и классификация

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (пре-

имущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Поскольку ВП в принципе являются острыми инфекционными заболеваниями, то, очевидно, определение «острая» перед диагнозом «пневмония» является излишним, тем более, что термин «хроническая пневмония» практически вышел из употребления.

В Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ, 1992 г.) ВП четко обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения. Так, из рубрики «Пневмония» исключены заболевания, вызываемые физическими (например, *лучевой*

пневмонит) или химическими (например, т.н. *бензиновая пневмония*) факторами, а также имеющие аллергическое («*эозинофильная пневмония*») или сосудистое (*инфаркт легкого на почве тромбоэмболии ветвей легочной артерии*) происхождение. Воспалительные процессы в легких, вызываемые облигатными патогенами бактериальной или вирусной природы, рассматриваются в рамках соответствующих нозологических форм (*Ку-лихорадка, чума, брюшной тиф, корь, краснуха, грипп* и др.) и также исключены из рубрики «Пневмония».

Не вызывает сомнений, что классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмонии и позволяющая обосновать этиотропную (антибактериальную) терапию, долж-

Таблица 2. Классификация пневмонии в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992 г.)

Рубрика	Нозологическая форма
J13	Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J14	Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>
J15	Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках (исключены: пневмония, вызванная <i>Chlamydophila</i> spp. – J16.0 и «болезнь легионеров» – A48.1)
J15.0	Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
J5.1	Пневмония, вызванная <i>Pseudomonas</i> spp.
J15.2	Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus</i> spp.
J15.3	Пневмония, вызванная стрептококками группы В
J15.4	Пневмония, вызванная другими стрептококками
J15.5	Пневмония, вызванная <i>Escherichia coli</i>
J15.6	Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями
J15.7	Пневмония, вызванная <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J15.8	Другие бактериальные пневмонии
J15.9	Бактериальная пневмония неуточненной этиологии
J16	Пневмония, вызванная возбудителями, не классифицированными в других рубриках (исключены: орнитоз – A70, пневмоцистная пневмония – B59)
J16.0	Пневмония, вызванная <i>Chlamydophila</i> spp.
J16.8	Пневмония, вызванная другими установленными возбудителями
J17*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках
J17.0*	Пневмония при заболеваниях бактериальной природы, классифицированных в других рубриках (пневмония при: актиномикозе – A42.0, сибирской язве – A22.1, гонорее – A54.8, нокардиозе – A43.0, сальмонеллезе – A02.2, туляремии – A21.2, брюшном тифе – A01.0, коклюше – A37)
J17.1*	Пневмония при вирусных заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: цитомегаловирусной болезни – B25.0, кори – B05.2, краснухе – B06.8, ветряной оспе – B01.2)
J17.2*	Пневмония при микозах
J17.3*	Пневмония при паразитозах
J17.8*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: орнитозе – A70, Ку-лихорадке – A78, острой ревматической лихорадке – I00, спирохетозе – A69.8)
J18	Пневмония без уточнения возбудителя

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

на быть построена по этиологическому принципу. Этот принцип положен в основу классификации пневмонии, представленной в МКБ X пересмотра (1992 г.) – см. табл. 2.

Однако недостаточная информативность и значительная продолжительность традиционных микробиологических исследований (отсутствие у 20–30% больных продуктивного кашля, невозможность выделения культуры внутриклеточных возбудителей при использовании стандартных диагностических подходов, выделение культуры возбудителя

лишь спустя 48–72 часа от момента взятия материала, трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя», распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью), объясняющие отсутствие этиологического диагноза у 50–70% больных, делают невозможным широкое практическое использование этиологической классификации пневмонии.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилось за-

болевание, особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности организма больного. Правильный учет перечисленных факторов позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие виды пневмонии:

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

2. **Нозокомиальная** (приобретенная в лечебном учреждении)

пневмония (синонимы: госпитальная, внутрибольничная).

3. Аспирационная пневмония.

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

Наиболее практически значимым является подразделение пневмоний на внебольничные (внебольнично приобретенные) и нозокомиальные (внутрибольничные). Необходимо подчеркнуть, что такое подразделение никак не связано с тяжестью течения заболевания, а основным и единственным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония.

С практической точки зрения под ВП следует понимать **острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, сопровождающееся симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, отделение мокроты, возможно гнойной, боли в груди, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инfiltrативных изменений в легких при отсутствии диагностической альтернативы.**

III. Патогенез

Противоинфекционную защиту нижних дыхательных путей осуществляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия слизистой бронхов), а также клеточные и гуморальные механизмы неспецифического и специфического иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции в респираторных отделах легких могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность дозы микроорга-

низмов и/или их повышенная вирулентность.

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

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

Однако, необходимо отметить, что основными являются первые два из вышеперечисленных.

Аспирация содержимого ротоглотки – основной путь инфицирования респираторных отделов легких, а значит, и основной патогенетический механизм развития ВП. В нормальных условиях ряд микроорганизмов, например *S. pneumoniae*, могут колонизировать ротоглотку, но нижние дыхательные пути при этом остаются стерильными. Микроаспирация секрета ротоглотки – физиологический феномен, наблюдающийся у 70% здоровых лиц, преимущественно во время сна.

Однако кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних дыхательных путей и их стерильность.

При повреждении механизмов «самоочищения» трахеобронхиального дерева, например, при вирусной респираторной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и

снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития ВП. В отдельных случаях самостоятельным патогенетическим фактором могут быть массивность дозы микроорганизмов или проникновение в респираторные отделы легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов.

Ингаляция микробного аэрозоля – менее часто наблюдающийся путь развития ВП. Он играет основную роль при инфицировании нижних дыхательных путей облигатными возбудителями, например *Legionella* spp.

Еще меньшее значение (по частоте встречаемости) имеет гематогенное (например, *Staphylococcus* spp.) и непосредственное распространение возбудителя из очага инфекции.

С учетом описанных особенностей патогенеза ВП очевидно, что ее этиология связана с микрофлорой верхних дыхательных путей, состав которой зависит от окружения человека, его возраста и общего состояния здоровья.

IV. Этиология

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние дыхательные пути. Из многочисленных микроорганизмов лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при попадании в нижние дыхательные пути вызывать воспалительную реакцию. Таковыми типичными возбудителями ВП являются:

- *Streptococcus pneumoniae* (30–50% случаев заболевания)
- *Haemophilus influenzae* (1–3%).

Определенное значение в этиологии ВП имеют атипичные микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 25% случаев заболевания, хотя точно

Таблица 3. Природная активность *in vitro* антибактериальных препаратов/приобретенная резистентность возбудителей ВП

Антибиотики	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Mycoplasma</i> spp., <i>Chlamydophila</i> spp.	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> *	<i>Klebsiella</i> spp.
Бензилпенициллин	++/г	0	0	0	++/R	0
Ампициллин, амоксициллин	++/г	++/г	0	0	++/R	0
Амоксициллин/клавуланат	++/г	++/0	0	0	++/0	+/г
Цефазолин	+/г	0	0	0	+/0	0
Цефуросксим	++/г	+/0	0	0	+/0	+/г
Цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон	++/г	++/0	0	0	+/0	++/г
Цефтазидим	0	++/0	0	0	0	++/г
Цефепим	++/0	++/0	0	0	++/0	++/0
Карбапенемы	++/0	++/0	0	0	++/0	++/0
Макролиды	++/г	+/г	++/0	++/0	+/г	0
Доксициклин	+/R	+/г	++/0	++/0	+/г	0
Линкосамиды	++/г	0	0	0	+/г	0
Ко-тримоксазол	+/R	+/R	0	0	+/г	+/R
Ципрофлоксацин, офлоксацин	+/г	++/0	+/0	++/0	+/г	++/0
Левифлоксацин, моксифлоксацин	++/0	++/0	++/0	++/0	++/0	++/0
Ванкомицин	++/0	0	0	0	++/0	0

Обозначения:

* Кроме метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA).

Природная активность: «++» – высокая, «+» – умеренная, 0 – отсутствует.

Приобретенная резистентность (исходя из российских данных): 0 – отсутствует или незначительна (< 10%), г – небольшая, но может иметь клиническое значение (10–20%), R – существенная, снижающая клиническую эффективность препарата

установить их этиологическую значимость в настоящее время сложно:

- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*.

К редким (3–5%) возбудителям ВП относятся:

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

В очень редких случаях в качестве этиологических агентов ВП могут быть *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, бронхоэктазами), *Pneumocystis jiroveci* (ранее *Pneumocystis carinii*) (у ВИЧ-инфицированных, пациентов с другими формами иммунодефицита).

Ниже представлена краткая характеристика наиболее значимых возбудителей ВП. Антимикробная активность антибактериальных препаратов в отноше-

нии возбудителей ВП приведена в таблице 3.

S. pneumoniae – самый частый возбудитель ВП у лиц всех возрастных групп. Важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах частота устойчивости пневмококков к пенициллину может достигать 60%, причем многие из них обладают резистентностью и к другим классам антимикробных препаратов (макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу). Такие штаммы называют антибиотикорезистентными пневмококками.

По данным исследования в г. Москве в 2000–2001 гг. (ежегодно около 200 клинических штаммов) частота штаммов с промежуточной чувствительностью к пенициллину (МПК 0,12 –

1 мкг/мл) составляет 10%. По данным многоцентрового исследования ПеГАС-I, проведенного в различных регионах России в 2000–2001 гг., резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину составила 9% (в т.ч. 7% умеренно резистентные штаммы).

Резистентность пневмококков к пенициллину обычно ассоциируется с резистентностью к цефалоспорином I–II поколений, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, в то же время сохраняют активность цефалоспорины III–IV поколений (кроме цефтазидима) и респираторные фторхинолоны.

Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин и, особенно, ломефлоксацин) характеризуются низкой природной антипневмококковой активностью (риск клинической и бактериологической неудачи

лечения); в последние годы отмечено увеличение частоты резистентных штаммов (резистентность к офлоксацину около 10%). Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) характеризуются более высокой природной активностью против пневмококков, клинически значимой резистентности *S. pneumoniae* в России не отмечено.

Высокой антипневмококковой активностью и клинической эффективностью при пневмококковой ВП обладают макролиды. Однако, резистентность к ним часто ассоциируется с резистентностью к пенициллину. В целом, резистентность *S. pneumoniae* к макролидам в нашей стране не превышает 6%. Между 14- и 15-членными макролидами (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин) наблюдают полную перекрестную резистентность, при этом часть штаммов пневмококков могут сохранять чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин, мидекамицин) и линкозамидам. В то же время в России отмечается более высокий уровень устойчивости пневмококков к тетрациклинам (27%) и ко-тримоксазолу (33%). Аминогликозидные антибиотики в отношении пневмококков не активны.

Клиническое значение устойчивости пневмококков к пенициллину не ясно. В большинстве исследований не установлено связи между резистентностью к пенициллину и исходами ВП. Более того, показано, что на фоне применения бензилпенициллина внутривенно и амоксициллина внутрь их концентрации в крови и тканях легких превышают 2 мкг/мл, что выше значений МПК для умереннорезистентных штаммов пневмококков. В настоящее время β -лактамы сохраняют клиническую эффективность

в случае ВП, вызванной пенициллинорезистентными пневмококками. В то же время имеются данные о неэффективности макролидов при устойчивости к ним пневмококков *in vitro*.

Препаратами выбора для лечения пневмококковой ВП являются β -лактамы – бензилпенициллин, аминопенициллины (амоксициллин – внутрь, ампициллин – парентерально), в том числе ингибиторозащищенные (амоксициллин/клавуланат) и некоторые цефалоспорины II–III поколения. Макролидные антибиотики являются препаратами выбора или альтернативными препаратами при аллергии на β -лактамы. Также высокоэффективны респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Определение чувствительности пневмококков к антибиотикам имеет следующие особенности, которые необходимо учитывать клиницистам при чтении антибиотикограммы:

- Чувствительность к пенициллину (зона задержки роста ≥ 20 мм при использовании диска с 1 мкг оксациллина) эквивалентна чувствительности ко всем β -лактамам антибиотикам.

- Зона задержки роста ≤ 9 мм свидетельствует о возможном наличии как чувствительных, так и резистентных штаммов. Вследствие этого для таких изолятов требуется определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) пенициллина и других β -лактаманых антибиотиков, на основании значений которых можно сделать точный вывод о чувствительности или резистентности данных пневмококков.

H. influenzae – клинически значимый возбудитель ВП, особенно у курильщиков и больных ХОБЛ. Высокой природной активностью в отношении гемофильной палочки обладают ами-

нопенициллины, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны. Основным механизмом резистентности *H. influenzae* связан с продукцией β -лактамаз, гидролизующих аминопенициллины. Частота продукции β -лактамаз гемофильной палочкой по данным исследования ПегАС-I в России не превышает 5%. Наиболее высокий уровень резистентности *H. influenzae* отмечается к ко-тримоксазолу (>15%). Макролиды характеризуются умеренной активностью *in vitro* против *H. influenzae*, причем их концентрации в крови и тканях легких не достигают терапевтических значений для этого возбудителя.

Препаратами выбора для лечения ВП, вызванной *H. influenzae*, являются аминопенициллины (амоксициллин – внутрь, ампициллин – парентерально), амоксициллин/клавуланат (активен против штаммов, продуцирующих β -лактамазы), цефалоспорины II–III поколения. Высокой клинической эффективностью также характеризуются фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Существенное значение в этиологии ВП имеют атипичные микроорганизмы, характеризующиеся особыми биологическими свойствами – *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Точный вклад этих микроорганизмов в этиологическую структуру ВП определить сложно из-за отсутствия адекватных диагностических методов, однако по данным крупных эпидемиологических исследований на их долю приходится от 8 до 30% случаев заболевания. В отношении этих микроорганизмов неэффективны все β -лактамы. Наибольшей природной активностью обладают макролиды, тетрациклины и респиратор-

Таблица 4. Этиология ВП в зависимости от тяжести заболевания (в %) [Mandell L. и соавт., 2000]

Микроорганизмы	Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	
		в терапевтическое отделение	в ОРИТ
<i>S. pneumoniae</i>	5,0	17,3	21,0
<i>H. influenzae</i>	2,3	6,6	–
<i>S. aureus</i>	–	2,9	7,4
<i>M. pneumoniae</i>	24,0	13,7	–
<i>C. pneumoniae</i>	–	10,1	–
<i>L. pneumophila</i>	–	1,3	5,8
Грамотрицательные анаэробы	–	4,1	8,1
Этиология не установлена	48,0	Нет данных	35,6

ные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). Достоверных данных о приобретенной устойчивости этих микроорганизмов к макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам не получено.

M. pneumoniae – микроорганизм, лишенный внешней мембраны, что обуславливает его природную резистентность к β -лактамам. Вызывает ВП преимущественно у лиц моложе 35 лет. Для биологии микоплазмы характерна тесная связь с мембраной эукариотических клеток (мембранотропный патоген), возможна внутриклеточная локализация. Микоплазмальные ВП обычно характеризуются нетяжелым течением.

Препаратами выбора для лечения пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, являются макролиды и доксициклин. Возможно применение респираторных фторхинолонов – левофлоксацина, моксифлоксацина.

C. pneumoniae – микроорганизм, характеризующийся исключительно внутриклеточной локализацией и близким по структуре к грамотрицательным бактериям; вызывает пневмонию в 2–8% случаев, как правило, нетяжелого течения, хотя в редких случаях, особенно у пожилых, может приводить к тяжелому течению заболевания. В последнее время накапливаются данные о

частом выделении этого микроорганизма в ассоциации с другими типичными возбудителями.

Препаратами выбора для лечения пневмоний, вызванных *C. pneumoniae*, являются макролиды и доксициклин. Также высокоэффективны респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).

***Legionella* spp.** – грамотрицательный микроорганизм с преимущественно внутриклеточной локализацией, не растет на обычных питательных средах. Легионеллезная пневмония, чаще всего вызываемая *L. pneumophila*, обычно характеризуется тяжелым течением.

Препаратом выбора для лечения легионеллезной ВП является эритромицин (монотерапия или в комбинации с рифампицином). По всей вероятности, равными ему по эффективности могут быть другие макролидные антибиотики, однако данные по их клинической эффективности

ограничены (за исключением кларитромицина и азитромицина).

Высокоэффективными препаратами при лечении легионеллезной ВП также являются ранние и респираторные фторхинолоны.

S. aureus – нечастый возбудитель ВП, однако его значение возрастает у лиц пожилого возраста, наркоманов, пациентов, злоупотребляющих алкоголем, после перенесенного гриппа. Препаратами выбора при стафилококковых пневмониях являются оксациллин, также активны амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины (кроме цефтазидима), фторхинолоны.

K. pneumoniae* и другие *Enterobacteriaceae – редкие возбудители ВП (менее 5%), имеют этиологическое значение лишь у некоторых категорий пациентов (пожилой возраст, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени). Наиболее высокой природной

Таблица 5. Летальность при ВП [Fine M.J. и соавт., 1996, с изменениями]

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

Таблица 6. Группы пациентов с ВП и вероятные ее возбудители

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

активностью в отношении этих возбудителей обладают цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны. Препаратами выбора для лечения ВП, вызванных энтеробактериями, являются цефалоспорины III поколения.

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

- *Streptococcus viridans*
- *Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки
- *Enterococcus* spp.
- *Neisseria* spp.
- *Candida* spp.

Этиологическая структура ВП может различаться в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии. В таблице 4 приведена этиологическая структура ВП в зависимости от тяжести заболевания (амбулаторные больные, госпитализированные больные, пациенты, тре-

бующие лечения в ОРИТ).

У пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение, в этиологии ВП преобладают пневмококки, на долю микоплазмы и хламидий в сумме приходится около 25%. Последние микроорганизмы не имеют существенного значения в этиологии тяжелой ВП, требующей лечения в ОРИТ. В то же время у этой категории больных возрастает роль легионеллы и ряда других микроорганизмов, в первую очередь *S. aureus* и грамотрицательных энтеробактерий. Летальность при ВП в зависимости от возбудителя представлена в табл. 5.

Наиболее высокая летальность наблюдается при ВП, вызванной *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus*, *K. pneumoniae*. С практических позиций целесообразно выделять группы пациентов с ВП с учетом возраста, сопутствующей патологии и тяжести заболевания. Между этими группами могут наблюдаться различия не только в этиологической структуре заболевания, но и в прогнозе ВП (табл. 6).

V. Клинические и рентгено-

логические симптомы и признаки

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

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

- Такие признаки ВП, как остролихорадочное начало, боли в груди и т.д. могут отсутствовать, особенно у ослабленных больных и лиц пожилого возраста.

- Примерно у 25% больных в возрасте старше 65 лет, переносящих ВП, отсутствует лихорадка, а лейкоцитоз отмечается лишь у 50–70% больных. При этом нередко клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушениями

сознания.

- Поздняя диагностика и задержка с началом антибактериальной терапии (более 8 ч) обуславливают худший прогноз заболевания.

- Плевральный выпот, как правило, ограниченный, осложняет течение ВП в 10–25% случаев и

утомляемость, сильное потоотделение по ночам.

Информация, получаемая при *физическом обследовании* пациента, зависит от многих факторов, включая степень тяжести заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, возраст, наличие сопутствующих за-

хательных путей. Ценность рентгенографии органов грудной клетки состоит не только в самом факте визуализации пневмонической инфильтрации т.е. в верификации диагноза ВП (как правило, при наличии соответствующих клинических признаков), оценке динамики патологического процесса и полноты выздоровления. Изменения на рентгенограмме (распространенность инфильтрации, наличие или отсутствие плеврального выпота, полости деструкции) соответствуют степени тяжести заболевания и могут служить «проводником» в выборе антибактериальной терапии.

VI. Лабораторная диагностика и дополнительные методы исследования

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

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

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

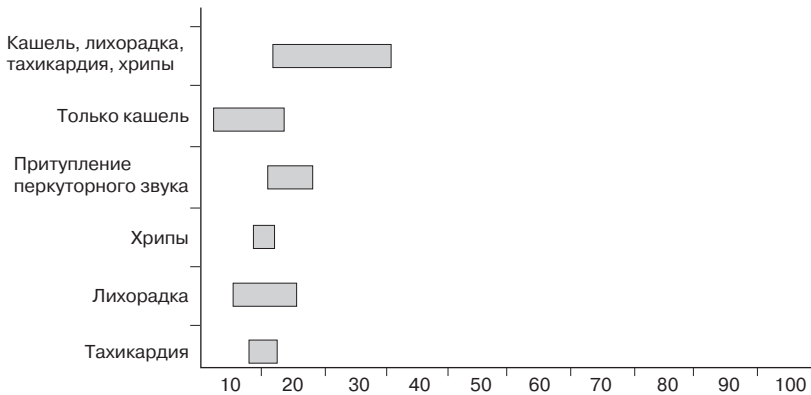


Рис. 1. Вероятность диагностики ВП по данным анамнеза и физического обследования, % [Metlay J.P., Fine M.J., 2003]

не имеет особого значения в предсказании этиологии заболевания.

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

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

Подозрение на пневмонию должно возникать при наличии у больного лихорадки в сочетании с жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в груди. Больные, переносящие пневмонию, часто жалуются на немотивированную слабость,

болезней. Классическими объективными признаками ВП являются укорочение (тупость) перкуторного тона над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или инспираторной крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Впрочем, у части больных объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе (примерно у 20% больных). Диагностическая ценность данных анамнеза и физического обследования представлена на рис. 1.

Наиболее важным диагностическим исследованием является *рентгенография органов грудной клетки*. Диагностика ВП практически всегда предполагает обнаружение очагово-инфильтративных изменений в легких в сочетании с соответствующей симптоматикой инфекции нижних ды-

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

Результативность микробиологической диагностики во многом зависит от своевременности и правильности забора клинического материала. Наиболее часто исследуемый материал – мокрота, получаемая при откашливании. Следует помнить, что достоверность получаемых результатов во многом зависит от соблюдения правил, которые перечислены ниже.

1. Мокроту необходимо собирать утром, до приема пищи.

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

3. Пациентов следует проинструктировать о необходимости глубокого откашливания для получения содержимого нижних дыхательных путей, а не ротоили носоглотки.

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

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

бой содержание ротовой полости.

В тоже самое время, выявление в мазке значительного количества грамположительных или грамотрицательных бактерий с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков – *S. pneumoniae*, слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл – *H. influenzae*) может служить ориентиром для назначения антибактериальной терапии.

Очевидно, что интерпретация результатов бактериоскопии и посева мокроты должна проводиться с учетом клинических данных.

Тяжелобольным, в том числе большинству госпитализированных пациентов, следует до начала антибактериальной терапии выполнить посева венозной крови (производится забор 2 образцов крови из 2 разных вен). При заборе крови следует соблюдать классические правила асептики и стерилизовать место забора вначале 70% этиловым спиртом, затем 1–2% раствором йода. У взрослых пациентов необходимо отбирать не менее 20 мл крови на каждый образец, так как это приводит к существенному повышению процента положительных результатов.

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

*Серологическая диагностика инфекций, вызванных *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *Legionella* spp.*, не рассматривается в ряду обязательных методов исследования, поскольку с учетом повторного взятия сыворотки крови в острый период болезни и в

период реконвалесценции (через несколько недель от начала заболевания), это не клинический, а эпидемиологический уровень диагностики.

Определение антигенов. В последнее время получили распространение тесты: иммуноферментный – с определением в моче специфического растворимого антигена *L. pneumophila* (1-й серотип), а также иммунохроматографический – с определением в моче пневмококкового антигена. Однако в нашей стране использование этих методов экспресс-диагностики не вышло за рамки отдельных клинических центров.

Полимеразная цепная реакция. Этот метод является перспективным для диагностики таких возбудителей, как *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Однако место полимеразной цепной реакции еще не определено и этот метод не может быть рекомендован в широкую клиническую практику.

При наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя > 1 см) исследование плевральной жидкости предполагает подсчет лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, рН, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и содержания белка, окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивые бактерии, посева на аэробы, анаэробы и микобактерии.

Инвазивные методы диагностики. Фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности полученного материала («защищенная» браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж) или другие методы инвазивной диагностики (транстрахеальная аспирация, трансторакальная биопсия и др.) резервируются для таких случаев, как

Таблица 7. Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии

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

подозрение на туберкулез легких при отсутствии продуктивного кашля, «обструктивная пневмония» на почве бронхогенной карциномы, аспирированного инородного тела бронха и т. д.

VII. Критерии диагноза

Диагноз ВП является **определенным** при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих: а) острая лихорадка в начале заболевания ($t^{\circ} > 38,0^{\circ}C$); б) кашель с мокротой; в) физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатых хрипов, жесткое бронхиальное дыхание, укороченные перкуторного звука); г) лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/л$ и/или палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$) – **категория доказательств А**. В этой связи следует по возможности стремиться к клинко-рентгенологическому подтверждению диагноза ВП. При этом необходимо учитывать и вероятность известных синдромосходных заболеваний/патологических состояний (см. выше).

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

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

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

Определенную помощь в предсказании этиологии ВП может оказать тщательное изучение эпидемиологического анамнеза (**категории доказательств В и С**) – см. таблицу 7.

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

Однако, несмотря на то, что в отдельных случаях прослеживается связь между возбудителем ВП и ее клиническими и рентге-

Таблица 8. Антибактериальная терапия ВП у амбулаторных пациентов

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

¹ Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицину, рокситромицину, азитромицину, спирамицину). Также возможно использование мидекамицина, опыт применения которого есть в ряде стран (Испания, Франция и др.).

Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на атипичную этиологию ВП (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

² Доксициклин может назначаться при подозрении на атипичную этиологию пневмонии, однако следует учитывать высокий (> 25%) уровень резистентности к нему пневмококков в России.

нологическими проявлениями, особенности клинко-рентгенологического течения ВП не могут считаться адекватными предикторами этиологии заболевания (категория доказательств В). При этом конкретные клинические проявления часто связываются не с биологией возбудителя, а с такими факторами макроорганизма, как возраст, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний (категория доказательств В). В этой связи разделение ВП на «типичную» (т.е. связываемую с *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, энтеробактериями) и «атипичную» (т.е. связываемую с *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) лишено особого клинического смысла.

С момента установления клинко-рентгенологического (или, при недоступности рентгенологического исследования органов грудной клетки, только клинического) диагноза ВП следует сосредоточить усилия на этиологической диагностике заболевания. Для установления этиологии ВП целесообразна бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мо-

кроты и бактериологическое исследование мокроты. Такое исследование является обязательным в стационаре и не обязательным в поликлинике. **Однако никакие диагностические исследования не должны быть причиной задержки с введением первой дозы антибиотика** (категория доказательств В).

Ввиду ограниченной чувствительности методов бактериологического исследования этиологию ВП не удается установить в 25–60% случаев (категории доказательств В и С).

VIII. Показания для госпитализации

В соответствии с современными подходами к ведению взрослых больных ВП значительное их число может с успехом лечиться на дому. В этой связи особое значение приобретают **показания к госпитализации**:

1. Данные физического обследования: частота дыхания ≥ 30 /мин; диастолическое артериальное давление ≤ 60 мм рт.ст.; систолическое артериальное давление < 90 мм рт.ст.; частота сер-

дечных сокращений ≥ 125 /мин; температуры тела $< 35,5$ °C или $\geq 40,0$ °C; нарушения сознания.

2. Лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови $< 4,0 \times 10^9$ /л или $> 25,0 \times 10^9$ /л; SaO₂ $< 92\%$ (по данным пульсоксиметрии), PaO₂ < 60 мм рт.ст. и/или PaCO₂ > 50 мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови $> 176,7$ мкмоль/л или азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л (азот мочевины = мочевины, ммоль/л / 2,14); пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации $> 50\%$ в течение ближайших 2-х суток); гематокрит $< 30\%$ или гемоглобин < 90 г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом (рН $< 7,35$), коагулопатией.

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

Вопрос о предпочтительности стационарного лечения ВП может также рассматриваться в следующих случаях:

1. Возраст старше 60 лет;

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

3. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии;

4. Желание пациента и/или членов его семьи.

В тех случаях, когда у больного имеют место признаки тяжелого течения ВП (тахипноэ ≥ 30 /мин; систолическое артериальное давление < 90 мм рт.ст.; двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких, септический шок или необходимость введения вазопрессоров > 4 ч; острая почечная недостаточность) требуется неотложная госпитализация в ОРИТ.

IX. Рекомендации по лечению амбулаторных пациентов

Диагностический минимум обследования

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

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях

(по возможности);

- общий анализ крови.

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

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

Выбор стартовой антибактериальной терапии

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у амбулаторных больных представлены в таблице 8. Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, выделяют 2 группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии ВП. Режим дозирования антибактериальных препаратов представлен в таблице 17. В первую группу включены пациенты в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии. У этих пациентов адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов (*категория доказательств С*). В качестве средств выбора рекомендуются амоксициллин (*категория доказательств D*) или макролидные антибиотики. Несмотря на то, что *in vitro* аминопенициллины не перекрывают весь спектр потенциальных возбудителей, в ходе клинических исследований не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков, а также отдельных представителей класса макролидов или респираторных фторхинолонов (*категория доказательств А*).

торных фторхинолонов (*категория доказательств А*).

Макролидам следует отдавать предпочтение, в первую очередь, при непереносимости β -лактамовых антибиотиков или подозрении на атипичную этиологию заболевания (микоплазма, хламидии). Хотя на основании клинико-лабораторных данных точная этиологическая диагностика ВП сомнительна, определенные клинические признаки все же характерны для заболевания, вызванного хламидиями или микоплазмой. К ним относятся: постепенное (в течение 3–7 дней) начало ВП, дебют заболевания с симптоматикой поражения верхних дыхательных путей, непродуктивный кашель, внелегочная симптоматика – миалгии, артралгии, головная боль, диарея (*категория доказательств D*). В качестве альтернативных препаратов рекомендуются респираторные фторхинолоны.

Микробиологическая диагностика ВП в амбулаторных условиях нецелесообразна. Определенную ценность могут иметь данные эпидемиологических исследований.

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

- ХОБЛ,
- сахарный диабет,
- застойная сердечная недостаточность,
- хроническая почечная недостаточность,
- цирроз печени,
- алкоголизм,
- наркомания,
- дистрофия.

У пациентов этой группы адекватный клинический эф-

фект также может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. Однако, поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в том числе обладающих некоторыми механизмами развития резистентности) у этих больных возрастает, в качестве препаратов выбора рекомендуются ингибиторозащищенные аминопенициллины или цефалоспорины II поколения. У пациентов данной категории возможно проведение комбинированной терапии β -лактамами и макролидами в связи с возможной хламидийной этиологией ВП. Однако убедительных достоверных данных о преимуществе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией β -лактамами нет. Альтернативой комбинированной терапии β -лактамами и макролидами может быть применение респираторных фторхинолонов с повышенной антипневмококковой активностью (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Распространенную в некоторых регионах Российской Федерации практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.) при лечении ВП следует признать ошибочной, так как они не ак-

тивны в отношении пневмококка и атипичных возбудителей.

Рутинная микробиологическая диагностика малоинформативна и на выбор антибиотиков практически не влияет.

Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения (повторный осмотр). Целесообразен телефонный контакт с пациентом на следующий день после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела и интоксикации, уменьшение одышки. Если у пациента сохраняется высокая лихорадка и интоксикация, или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным, антибактериальный препарат заменить и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента. Рекомендации по смене режима антибактериальной терапии приведены в таблице 9. В случае отсутствия адекватного эффекта при терапии амоксициллином, его следует заменить на макролидный антибиотик (категория доказа-

тельств С).

Продолжительность антибактериальной терапии

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

Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП:

- Температура тела $< 37,5^{\circ}\text{C}$
- Отсутствие интоксикации
- Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту)
- Отсутствие гнойной мокроты
- Количество лейкоцитов в крови $< 10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $< 80\%$, юных форм $< 6\%$
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Таблица 9. Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии ВП в амбулаторных условиях

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

Примечание. Макролиды или доксициклин могут назначаться как вместо, так и в дополнение к β -лактамам при их недостаточной эффективности.

Таблица 10. Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антибактериальной терапии или замены антибиотика

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

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации (таблица 10).

В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции, а скорее всего, является проявлением постинфекционной астении (*категория доказательств D*).

Рентгенологическая динамика отмечается медленнее по сравнению с клинической картиной, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии (*категория доказательств D*).

Вместе с тем, при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак легкого, туберкулез, застойная сердечная недостаточ-

ность и др. (см. раздел XII).

X. Рекомендации по лечению госпитализированных пациентов

Диагностический минимум обследования

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

- рентгенография грудной клетки в двух проекциях;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови – мочевины, креатинина, электролиты, печеночные ферменты;
- микробиологическая диагностика
 - микроскопия мазка, окрашенного по Граму
 - посев мокроты для выделения возбудителя и оценки определения его чувствительности к антибиотикам
 - исследование гемокультуры (оптимально проводить

забор двух проб венозной крови из разных вен с интервалом 30–60 минут).

При тяжелой ВП целесообразно исследовать газы артериальной крови (PO₂, PCO₂) для уточнения потребности в проведении ИВЛ (*категория доказательств A*). При наличии плеврального выпота следует произвести плевральную пункцию и исследовать плевральную жидкость (цитологическое, биохимическое и микробиологическое исследование) – *категории доказательств C и D*.

Критерии тяжелого течения ВП и необходимость ведения пациента в ОРИТ

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

К тяжелой ВП обычно относят случаи заболевания, требующие лечения в ОРИТ. Однако это определение не совсем точно характеризует данное состояние, так как в разных странах обычно имеются различия в критериях

Таблица 11. Критерии тяжелого течения ВП

Клинические ¹	Лабораторные ¹
<ul style="list-style-type: none"> • Острая дыхательная недостаточность: <ul style="list-style-type: none"> – частота дыхания > 30 в минуту • Гипотензия: <ul style="list-style-type: none"> – систолическое АД < 90 мм рт. ст. – диастолическое АД < 60 мм рт. ст. • Двух- или многодолевое поражение • Нарушение сознания • Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкопения (< 4×10⁹/л) • Гипоксемия: <ul style="list-style-type: none"> – SaO₂ < 90% – PO₂ < 60 мм рт. ст. • Гемоглобин < 100 г/л • Гематокрит < 30% • Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови > 176,7 мкмоль/л, азот мочевины – 7,0 ммоль/л)

¹ При наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая.

госпитализации больных с бронхолегочной патологией в ОРИТ. Более точным является следующее определение тяжелой ВП:

Тяжелая ВП – это особая форма заболевания различной этиологии, проявляющаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая проведение интенсивной терапии.

Выделение больных с тяжелой ВП в отдельную группу представляется крайне важным, учитывая высокий уровень летальности, нередко наличие у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, особенности этиологии заболевания и особые требования к антибактериальной терапии. При ВП крайне важным является проведение быстрой оценки тяжести состояния больных с целью выделения пациентов, требующих неотложного проведения интенсивной терапии (*категория доказательств D*).

Критерии тяжелого течения ВП представлены в таблице 11. Наличие каждого из указанных критериев достоверно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания (*категория доказательств A*).

При наличии клинических или лабораторных признаков тяжелой ВП или симптомов тяжелого сепсиса целесообразно про-

водить лечения пациента в ОРИТ.

Выбор стартовой антибактериальной терапии

У госпитализированных больных подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 3–4 дня лечения при достижении клинического эффекта (нормализация температуры тела, уменьшение выраженности интоксикации и других симптомов заболевания), возможен переход с парентерального на пероральный способ применения антибиотика до завершения полного курса антибактериальной терапии (*категория доказательств B*). При легком течении ВП у госпитализированных больных допускается сразу назначение антибиотиков внутрь (*категория доказательств B*).

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у госпитализированных больных представлены в таблице 12. Режим дозирования антибактериальных препаратов представлен в таблице 17.

У госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП рекомендуется применение бензилпенициллина, ампициллина или ингибиторозащищенных аминопенициллинов, парентеральных цефалоспоринов II–III поколения. Альтернативой им могут яв-

ляться респираторные хинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). Клинических данных о преимуществе какого-либо из указанных антибактериальных препаратов или о присоединении на первом этапе лечения макролидных антибиотиков нет (*категория доказательств C–D*).

При тяжелой ВП назначение антибактериальных препаратов должно быть неотложным (*категория доказательств B*); отсрочка в назначении антибиотика уже на 8 ч существенно ухудшает прогноз. Средствами выбора являются парентерально вводимые ингибиторозащищенные пенициллины или цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) в комбинации с макролидами для парентерального введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин). Указанные комбинации перекрывают практически весь спектр потенциальных возбудителей (как типичных, так и атипичных) тяжелой ВП. Имеются данные о высокой клинической эффективности ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин), вводимых парентерально, при тяжелой ВП. Однако эти препараты характеризуются слабой антипневмококковой активностью по сравнению с β-лактамами; описаны случаи неэффективности терапии пневмококковой ВП ранними фторхи-

Таблица 12. Антибактериальная терапия ВП у госпитализированных больных

Группа	Наиболее актуальные возбудители	Рекомендованные режимы терапии	Комментарии
Пневмония нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i>	Препараты выбора: Бензилпенициллин в/в, в/м	Альтернативные препараты: респираторные фторхинолоны (левофлоксацин в/в, моксифлоксацин в/в)
	<i>H. influenzae</i>	Ампициллин в/в, в/м	
Пневмония тяжелого течения ¹	<i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в	Альтернативные препараты: Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин в/в, моксифлоксацин в/в) Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин в/в, офлоксацин в/в) + цефалоспорины III поколения в/в
	<i>S. aureus</i>	Цефуроксим в/в, в/м	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефотаксим в/в, в/м Цефтриаксон в/в, в/м	
	<i>S. pneumoniae</i>	Препараты выбора: Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в	
Пневмония тяжелого течения ¹	<i>Legionella</i> spp.	Цефотаксим в/в + макролид в/в	Альтернативные препараты: Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин в/в, моксифлоксацин в/в) Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин в/в, офлоксацин в/в) + цефалоспорины III поколения в/в
	<i>S. aureus</i>	Цефтриаксон в/в + макролид в/в	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефепим в/в + макролид в/в	

¹ При подозрении на инфекцию, вызванную *P. aeruginosa*, препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Эти препараты можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами II–III поколения. При подозрении на аспирацию следует назначать амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы.

нолонами. Вопрос о их месте в лечении тяжелой ВП окончательно не решен, более надежной является их комбинация с β -лактамами. Потенциально перспективными являются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) для парентерального применения; они обладают повышенной антипневмококковой активностью и перекрывают практически весь спектр возможных возбудителей. Имеются данные контролируемых клинических исследований о возможности монотерапии респираторными фторхинолонами при тяжелой ВП.

Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 часа после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела и интоксикации, отсутствие дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, или прогрессируют симптомы заболевания, то лечение следует признать неэффективным и произвести замену антибактериальной терапии. Рекомендации по смене режима антибактериальной терапии приведены в таблице 13. При неэффективности стартового режима терапии β -лактамом и макролидом, целесообразно назначение респираторных фторхинолонов – левофлоксацина или моксифлоксацина (*категория доказательств С*).

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

Таблица 13. Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии ВП у госпитализированных пациентов

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

В процессе лечения с целью оценки состояния пациента и эффективности терапии целесообразно осуществлять следующие исследования:

- Общий анализ крови – на 2–3 день и после окончания антибактериальной терапии;
- Биохимический анализ крови – контроль через 1 неделю при наличии изменений в первом исследовании или клиническом ухудшении;
- Исследование газов крови (при тяжелом течении) – ежедневно до нормализации показателей;
- Рентгенография грудной клетки – через 2–3 недели после начала лечения (при ухудшении состояния пациента – в более ранние сроки).

Продолжительность антибактериальной терапии

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела (в течение 3–4 дней). При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7–10 дней. При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10–дневный курс антибактериальной терапии (*категория доказательств С*). В эти же сроки обычно наблюдается исчезновение лейкоцитоза. В случае наличия клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хла-

мидийной этиологии ВП продолжительность терапии должна составлять 14 дней, хотя имеются клинические данные об эффективности и более коротких курсов антибактериальной терапии при «атипичной» ВП. Более длительные курсы антибактериальной терапии показаны при ВП стафилококковой этиологии или ВП, вызванной грамотрицательными энтеробактериями, – от 14 до 21 дня (*категория доказательств С*). При указании на легионеллезную пневмонию длительность антибактериальной терапии составляет 21 день (*категория доказательств С*).

Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП:

- Температура тела $<37,5^{\circ}\text{C}$
- Отсутствие интоксикации
- Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания <20 в минуту)
- Отсутствие гнойной мокроты
- Количество лейкоцитов в крови $<10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации (см. табл. 10). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влия-

нием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции, а, скорее всего, является проявлением постинфекционной астении.

Рентгенологическая динамика отмечается медленнее по сравнению с клинической картиной, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии.

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

Ступенчатая антибактериальная терапия ВП

Ступенчатая антибактериальная терапия предполагает двухэтапное применение антибактериальных препаратов: переход с парентерального на пероральный путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентерального введения антибиотика, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокра-

щение срока пребывания больного в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии.

Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибактериального препарата, что обеспечивает преемственность лечения. Возможно последовательное применение антибактериальных препаратов, близких по своим антимикробным свойствам и с одинаковым уровнем приобретенной устойчивости. Антибиотик для перорального введения должен удовлетворять следующим требованиям: высокая биодоступность при приеме внутрь, отсутствие лекарственных взаимодействий, хорошая переносимость, длительный интервал между приемом, приемлемая стоимость. Переход с парентерального на пероральный способ применения антибиотика следует осуществлять при стабилизации состояния пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинической картины ВП (*категория доказательств В*). При этом целесообразно использовать следующие критерии:

- нормальная температура тела ($< 37,5^{\circ}\text{C}$) при двух последовательных измерениях с интервалом 8 ч;
- уменьшение одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика других симптомов заболевания;
- отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции;
- согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение.

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

начала лечения.

Перечень антибиотиков, выпускаемых в лекарственных формах, предназначенных для парентерального и перорального применения и используемых для ступенчатой терапии достаточно широк:

- амоксициллин/клавуланат,
- кларитромицин,
- азитромицин
- левофлоксацин,
- моксифлоксацин,
- офлоксацин,
- спирамицин,
- цефуроксим натрия – цефуроксим аксетил,
- ципрофлоксацин,
- эритромицин.

Для некоторых антибиотиков, не имеющих лекарственной формы для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, ампициллин → амоксициллин).

XI. Осложнения ВП

К числу осложнений ВП относятся: а) плевральный выпот (неосложненный и осложненный); б) эмпиема плевры; в) деструкция/абсцедирование легочной ткани; г) острый респираторный дистресс-синдром; д) острая дыхательная недостаточность; е) септический шок; ж) вторичная бактериемия, сепсис, гематогенный очаги отсева; з) перикардит, миокардит; и) нефрит и др. При этом особое значение (в том числе и с точки зрения планируемой антибактериальной терапии) имеют гнойно-деструктивные осложнения заболевания.

Абсцесс легкого – патологический процесс, характеризующийся формированием ограниченной полости в легочной ткани в результате ее некроза и гнойного расплавления. Развитие абсцесса легкого связывается, прежде всего, с анаэробными возбудителями – *Bacteroides* spp., *F. nucleatum*,

Peptostreptococcus spp. и др. – нередко в сочетании с энтеробактериями (вследствие аспирации содержимого ротоглотки) или *S. aureus*. Антибиотиками выбора являются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам или тикарциллин/клавуланат внутривенно; возможно применение цефоперазон/сульбактама внутривенно. К альтернативным препаратам относятся: линкозамиды + аминогликозиды или цефалоспорины III–IV поколений; фторхинолоны + метронидазол; карбапенемы. Длительность терапии определяется индивидуально, но, как правило, составляет 3–4 недели и более.

Эмпиема плевры (гнойный плеврит¹) – патологический процесс, характеризующийся скоплением гноя в плевральной полости. Основными возбудителями эмпиемы, ассоциируемой с пневмонией (с абсцессом легкого или без него) являются анаэробы (нередко в сочетании с аэробными грамотрицательными бактериями). В большинстве случаев удается осуществить целенаправленную антибактериальную терапию с учетом данных микробиологического исследования содержимого плевральной полости.

Если гнойный выпот оказывается стерильным, следует назначать антибиотики или их комбинации, обладающие активностью в отношении вероятных возбудителей – в случаях так называемой острой постпневмонической эмпиемы плевры это, прежде всего, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и *H. influenzae*. В данной клинической ситуации предпочтение следует отдавать цефалоспорином II–IV поколения.

¹ Выпот с количеством лейкоцитов $> 25\,000/\text{мл}$ (с преобладанием полиморфно-ядерных форм) и /или с обнаружением при бактериоскопии или посеве микроорганизмов и/или pH $< 7,1$.

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

XII. Неразрешающаяся (медленно разрешающаяся) пневмония

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

В подобной клинической ситуации следует, прежде всего, установить возможные факторы риска затяжного течения заболевания: а) возраст старше 55 лет; б) хронический алкоголизм; в) наличие сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов (хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточ-

ность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.); г) тяжелое течение ВП; д) многодолевая распространенность пневмонической инфильтрации; е) вирулентные возбудители заболевания (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии); ж) курение; з) клиническая неэффективность проводимой терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка); и) вторичная бактериемия.

В ряду возможных причин медленного разрешения ВП может быть приобретенная возбудителем заболевания антибиотикорезистентность. В этой связи следует принимать во внимание известные факторы риска резистентности ведущих возбудителей ВП. Так, например, факторами риска антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* являются: возраст > 65 лет, терапия β -лактамами в течение предшествующих 3 месяцев, хронический алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния (включая

прием системных глюкокортикоидов), множественные сопутствующие заболевания внутренних органов.

Особое внимание должно быть уделено правильности выбора эмпирической антибактериальной терапии, режиму дозирования и соблюдению больным врачебных рекомендаций. Необходимо быть уверенным в том, что назначаемый антибиотик создаст необходимую концентрацию в очаге инфекции, а значит должны быть исключены «секвестрированные» фокусы инфекции (например, эмпиема плевры, абсцесс легкого, внеторакальные «отсевы»).

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

И, наконец, следует иметь в виду широкий круг неинфекционных заболеваний, порой весьма напоминающих пневмонию и создающих в этой связи известные дифференциально-диагно-

Таблица 14. Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких

Новообразования :

- Первичный рак легкого (особенно т. н. пневмоническая форма бронхоальвеолярного рака)
- Эндобронхиальные метастазы
- Аденома бронха
- Лимфома

Тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого

Имунопатологические заболевания:

- Системные васкулиты
- Волчаночный пневмонит
- Аллергический бронхолегочный аспергиллез
- Облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией
- Идиопатический легочный фиброз
- Эозинофильная пневмония
- Бронхоцентрический гранулематоз

Прочие заболевания (патологические состояния)

- Застойная сердечная недостаточность
- Лекарственная (токсическая) пневмопатия
- Аспирация инородного тела
- Саркоидоз
- Легочный альвеолярный протеиноз
- Липоидная пневмония
- Округлый ателектаз



Рис. 2. Схема обследования пациента с синдромом медленно разрешающейся (затяжной) ВП

тические трудности (табл. 14).

Если факторы риска медленного разрешения ВП присутствуют, и одновременно в течение заболевания наблюдается клиниче-

ское улучшение, то целесообразно спустя 4 недели провести контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Если же клинического

улучшения не отмечается, и (или) у пациента отсутствуют факторы риска медленного разрешения ВП, то, безусловно, показано проведение в незамедлительном порядке дополнительного обследования (компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия и другие методы исследования) – рис. 2.

XIII. Ошибки лечения больных ВП

В настоящее время отсутствуют соответствующие доказательства целесообразности назначения различных биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, витаминов, иммуномодуляторов (исключая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и препараты IgG для внутривенного введения), а также длительного применения нестероидных противовоспалительных средств и ненаркотических анальгетиков при ВП. Эффективность

Таблица 15. Наиболее распространенные ошибки антибактериальной терапии ВП у взрослых

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

Таблица 16. Рекомендации по использованию неконъюгированной пневмококковой вакцины [Комитет советников по иммунизационной практике (ACIP), 1997]

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

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

² Степень доказательности для всех рекомендаций по ревакцинации – C.

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

и безопасность названных лекарственных препаратов не подтверждены результатами рандомизированных контролируемых исследований, что требует дальнейшего изучения и не дает оснований рекомендовать их для лечения данного заболевания.

XIV. Профилактика

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

Целесообразность использования пневмококковой вакцины объясняется, прежде всего, тем, что и сегодня *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем ВП у

взрослых и, несмотря на доступную эффективную антибактериальную терапию, обуславливает значительную заболеваемость и летальность. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе и пневмококковой ВП с вторичной бактериемией применяют 23-валентную не-

Таблица 17. Режим дозирования основных антибактериальных препаратов при ВП у взрослых (Дозы и кратность введения следует корректировать у пациентов с нарушением функции почек и печени)

Препараты	Внутрь	Парентерально	Примечания
1	2	3	4
Природные пенициллины			
Бензилпенициллин	–	2 млн ЕД 4–6 раз в сутки	
Бензилпенициллин прокаиин	–	1,2 млн ЕД 2 раза в сутки	
Аминопенициллины			
Амоксициллин	0,5–1 г 3 раза в сутки	–	Независимо от еды
Ампициллин	Не рекомендуется	1–2 г 4 раза в сутки	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Ингибиторозащищенные пенициллины			
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки или 1 г 2 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки	Во время еды
Тикарциллин/клавуланат	–	3,2 г 3 раза в сутки	
Пиперациллин/тазобактам	–	4,5 г 3 раза в сутки	
Цефалоспорины II поколения			
Цефутоксим	–	0,75 г 3 раза в сутки	
Цефутоксим аксетил	0,5 г 2 раза в сутки	–	После еды
Цефалоспорины III поколения			
Цефотаксим	–	1–2 г 2–3 раза в сутки	
Цефтриаксон	–	1–2 г 1 раз в сутки	
Цефалоспорины IV поколения			
Цефепим	–	1–2 г 2 раза в сутки	
Ингибиторозащищенные цефалоспорины			
Цефоперазон/сульбактам	–	2–4 г 2 раза в сутки	
Карбапенемы			
Имипенем	–	0,5 г 3–4 раза в сутки	
Меропенем	–	0,5 г 3–4 раза в сутки	
Макролиды			
Азитромицин	0,25 г 1 раз в сутки ¹	–	За 1 ч до еды
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	0,5 г 2 раза в сутки	Независимо от еды
Мидекамицин	0,4 г 3 раза в сутки	–	За 1 ч до еды
Рокситромицин	0,15 г 2 раза в сутки	–	Независимо от еды
Спирамицин	3 млн МЕ 2 раза в сутки	1,5 млн МЕ 3 раза в сутки	Независимо от еды
Эритромицин	0,5 г 4 раза в сутки	0,5–1,0 г 4 раза в сутки	За 1 ч до еды
Линкозамиды			
Клиндамицин	0,3–0,45 г 4 раза в сутки	0,3–0,9 г 3 раза в сутки	До еды
Линкомицин	0,5 г 3 раза в сутки	0,3–0,6 г 2 раза в сутки	До еды
Тетрациклины			
Доксициклин	0,1 г 2 раза в сутки	0,1 г 2 раза в сутки	Независимо от еды

¹ В первые сутки назначается двойная доза – 0,5 г.

Продолжение табл. 17 на с. 222

1	2	3	4
Ранние фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	0,5–0,75 г 2 раза в сутки	0,2–0,4 г 2 раза в сутки	
Офлоксацин	0,4 г 2 раза в сутки	0,4 г 2 раза в сутки	До еды. Одновременный прием антацидов, препаратов Mg, Ca, Al, Fe ухудшает всасывание
Респираторные фторхинолоны			
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки	
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	0,4 г 1 раз в сутки	
Аминогликозиды			
Гентамицин	–	3–5 мг/кг 1 раз в сутки	
Амикацин	–	15–20 мг/кг 1 раз в сутки	
Другие препараты			
Рифампицин		0,3–0,45 г 2 раза в сутки	За 1 ч до еды
Метронидазол	0,5 г 3 раза в сутки	0,5 г 3 раза в сутки	После еды

Приложение. Список международных (непатентованных) и некоторых патентованных (торговых) названий основных антибактериальных средств, применяющихся для лечения ВП (жирным шрифтом выделены препараты основного производителя)

Генерическое название (международное непатентованное название, INN)	Торговые (патентованные) названия
1	2
Азитромицин	Сумамед
Амикацин	Амикин Амицин
Амоксициллин	Оспамокс Флемоксин-соллютаб Хиконцил
Амоксициллин/клавуланат	Амоксиклав Аугментин
Ампициллин	Пентрексил
Гентамицин	Гарамидин
Доксициклин	Вибрамицин Юнидокс соллютаб
Имипенем	Тиенам
Меропенем	Меронем
Кларитромицин	Клацид Фромилид
Клиндамицин	Далацин Ц Климицин
Левифлоксацин	Таваник
Линкомицин	Линкоцин Медоглицин Нелорен
Метронидазол	Метрогил Трихопол Флагил Эфлоран
Мидекамицин	Макропен
Моксифлоксацин	Авелокс
Офлоксацин	Офлоксин Таривид
Пиперациллин/тазобактам	Тазоцин

Продолжение на с. 223

конъюгированную вакцину, содержащую очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* (категория доказательств А).

Категории лиц, которым рекомендуется проведение пневмококковой вакцинации, представлена в таблице 16.

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

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

Согласно рекомендациям Ко-

митета советников по иммунизационной практике (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP, 2001) выделяют следующие целевые группы для проведения вакцинации:

- Лица старше 50 лет
- Лица, проживающие в домах длительного ухода для престарелых
- Взрослые и дети, страдающие хронические бронхолегочными (включая бронхиальную астму) и сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Взрослые и дети, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и находившиеся на стационарном лечении в предшествующем году по поводу метаболических расстройств (включая сахарный диабет), заболеваний почек, гемоглобинопатии, иммуносупрессии (включая медикаментозную и ВИЧ-инфекцию)
- Дети и подростки (от 6 месяцев до 18 лет), получающие длительную терапию аспирином и имеющие риск развития синдрома Рея после перенесенного гриппа

- Женщины, находящиеся во 2–3 триместрах беременности

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

- Врачи, медсестры и другой персонал больниц и амбулаторных учреждений
- Сотрудники отделений сес-

1. Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Учебно-методическое пособие для врачей. Москва: «РМ-Вести»; 1998. – 28 с.
2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н.

<i>Окончание приложения</i>	
1	2
Рифампицин	Бенемидин Римактан Рифадин
Рокситромицин	Роксибид Рулид
Спирамицин	Ровамицин
Тикарциллин/клавуланат	Тиментин
Цефепим	Максим
Цефоперазон/сульбактам	Сульперазон
Цефотаксим	Клафоран
	Талцеф Цефабол Цефантрал Цефосин
Цефтриаксон	Лендацин Лонгацеф Роцефин Терцеф Форцеф Цефаксон Цефатрин Цефтриабол
Цефуроксим	Зинацеф Кетоцеф Кефурокс
Цефуроксим аксетил	Зиннат
Ципрофлоксацин	Ципринол Ципробай Цифран
Эритромицин	Грюнамицин Эригексал Эрмицед

тринского ухода

- Члены семей (включая и детей) лиц, входящих в группы риска

- Медицинские работники, осуществляющие уход на дому за лицами, входящими в группы риска.

Оптимальное время для проведения вакцинации – октябрь – первая половина ноября. Вакцинации до октября следует избегать, так как уровень противовирусных антител может на-

чать снижаться уже через несколько месяцев после введения гриппозной вакцины. У взрослых введение двух доз вакцины в течение одного сезона не вызывает увеличения иммунного ответа. Вакцинация должна проводиться ежегодно, так как уровень защитных антител снижается в течение ближайшего года (*категория доказательств А*).

Л и т е р а т у р а

3. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес; 2002.
4. Яковлев С.В. Антимикробная химиотерапия. Москва: АО «Фармарус»; 1997. – 188 с.
5. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. Антимикробная резистентность *S. pneumoniae* в Рос-

- сии: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1). Клин Микробиол и Антимикроб Хи-миотер 2002; 4:267-77.
6. Mandell L.A., Niederman M. and Canadian Community-Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993; 4:25-28.
 7. Niederman M.S., Bass J.B.Jr., Campbell G.D. et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-26.
 8. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993; 46:346-350.
 9. Huchon G., Woodhead M., and the ERS Task Force. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11:986-991.
 10. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-838.
 11. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., File T.M. Jr., Musher D.M., Fine M.J. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-382.
 12. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., Chow A.W., Hyland R.H., the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383-421.
 13. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H., et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *S. pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.
 14. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-1754.
 15. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; (56 Suppl. 4):1-64.
 16. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mortl Morb Wkly Rep* 1997;46(R-8):1-24.
 17. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mortl Morb Wkly Rep* 2001; 50(RR4).
 18. Low D.E. Trends and significance of antimicrobial resistance in respiratory pathogens. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13:145-53.
 19. Klugman K.P., Feldman C. *S. pneumoniae* respiratory tract infectious. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:173-79.
 20. Metlay J.P. Update of community-acquired pneumonia: impact of antibiotic resistance on clinical outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 163-7.
 21. Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infectious. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 165-72.
 22. Metlay J.P., Fine M.J. Testing Strategies in the Initial Management of Patient with Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med* 2003; 138:109-18.
 23. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *Am Med Assoc* 1996; 275:134-141.

УДК 616.24-008.4-036.22

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, SARS)

А.И. Синопальников¹, А.В. Воробьев¹, Ю.Г. Белоцерковская¹, И.В. Андреева²

¹ Кафедра пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва

² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) – новое инфекционное заболевание, впервые возникшее в ноябре 2002 года в Южном Китае и распространившееся на территории 29 государств Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Африки и Австралии. Официально сообщается о 8422 заболевших и более чем 900 умерших от ТОРС.

Авторы настоящей статьи попытались обобщить имеющиеся данные по истории эпидемии, этиологии, эпидемиологии, вариантам клинической картины ТОРС, а также существующим стандартам терапии этого заболевания.

Ключевые слова: тяжелый острый респираторный синдром, вирусная инфекция, эпидемия.

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

A. Sinopalnikov¹, A. Vorobiov¹, J. Belotserkovskaya¹, I. Andreeva²

¹ Department of Pulmonology, State Institute of Postgraduate Medical Education of the Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia.

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a new infectious disease, which first appeared in November 2002 in Southern China and spread through 29 countries of Europe, Asia, North and South America, Africa and Australia. According to official reports there were 8422 infected and more than 900 deaths of SARS.

The authors of the article tried to generalize the data on history of outbreak, etiology, epidemiology, variants of clinical pattern of SARS as well as existing standard treatment protocol of the disease.

Key words: Severe acute respiratory syndrome, viral infection, outbreak.

2003 год продемонстрировал мировой обществу, в какой степени интеграция общественной и деловой жизни в сочетании с продолжающимся

ростом населения земного шара могут способствовать распространению эпидемий инфекционных заболеваний. Развитие эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) потребовало от представителей медицинского сообщества экстраординарных по интенсивности и напряженности усилий для выявления возбудителя и контроля роста эпидемии этого опаснейшего заболевания.

Каким же образом появилась эта совершенно новая для человеческой популяции болезнь? Как рас-

Контактный адрес:

Александр Игоревич Синопальников
105229, Москва, Госпитальная пл., 3
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко
Кафедра пульмонологии ГИУВ МО РФ
Тел.: (095) 263-5372
Эл. почта: aisy@online.ru

пространялся ТОРС? В каких областях мировое здравоохранение проявило себя с сильной стороны и, напротив, в чем предпринятые меры оказались недостаточными? Каковы перспективы поиска эффективных способов профилактики и лечения ТОРС?

В настоящей статье на основе данных, полученных специалистами-экспертами *Центров по контролю и профилактике заболеваний* (CDC) США и ВОЗ, дана попытка ответить на эти и другие вопросы. Ниже сжато изложена последовательность событий, связанных с развитием эпидемии. Далее следует обобщение современных представлений об эпидемиологии, клинической картине, лечении и профилактике ТОРС.

Хроника событий, связанных с эпидемией ТОРС [1–12]

16–30 ноября 2002 г. Первый заболевший ТОРС появился в Шанлане (Shanglang), населенном пункте, расположенном в нескольких минутах езды от г. Фошань (Foshan) провинции Гуандун (Guangdong) на юге Китая. Заболевший – чиновник, занимающийся административной работой. Очевидной эпидемиологической связи развития заболевания с содержанием домашних животных выявлено не было. Второй заразившийся – его дядя; в последующем он инфицирует 4 медицинских работников.

Дальнейшее распространение возбудителя ТОРС происходило, по-видимому, из Шанлана в Фошань, город с населением 3,5 млн жителей, и далее – в другие города провинции Гуандун.

К 30 ноября 2002 г. возникли по меньшей мере еще 34 случая заболевания на юге Китая и 3 в Пекине (согласно оценке экспертов ВОЗ).

30 ноября – 15 декабря 2002 г. Вспышка заболевания в г. Хайань (Heyuan) в 200 км северо-восточнее г. Гуанчжоу (Guangzhou), столицы провинции Гуандун. В Хайаньский муниципальный госпиталь поступают 2 пациента; данные обследования указывают на необходимость антибактериальной терапии, однако эффекта от применения антибиотиков не наблюдается. Вскоре заболевают 5 сотрудников госпиталя. Местные власти сообщают об отсутствии причин для беспокойства.

На средства массовой информации оказывается давление с целью предотвратить огласку деталей, связанных с распространением ТОРС.

15 декабря – конец декабря 2002 г. Согласно отчетам, в провинции Гуандун заболели по меньшей мере 300 человек.

Январь 2003 г. Су Котян (Su Quoqiang), 37-летний рыбак, становится переносчиком возбудителя болезни из г. Хайань в г. Гуанчжоу. Обратившись к врачу по поводу лихорадки, сопровождаемой рес-

пираторной симптоматикой, он последовательно получает стационарное лечение во 2-м Жонсяньском госпитале в Гуанчжоу (Zhongshan N 2 Hospital in Guangzhou), в городских больницах № 3 и 8. Во 2-м Жонсяньском госпитале пациента лечил 64-летний доктор Лю Дзяньлунь (Liu Jianlun), который в феврале 2003 г., во время пребывания в отеле «Метрополь» в Гонконге, инфицировал несколько иностранцев. С этого момента эпидемия ТОРС выходит за пределы КНР.

Через 8 дней после перевода в 8-ю городскую больницу Гуанчжоу Су Котян умирает.

1–11 февраля 2003 г. В Главный военный госпиталь Гуанчжоу из Хайаньского муниципального госпиталя переведен фермер Ден (с юга провинции Гуандун), обследовавшийся по поводу остролихорадочного заболевания, сопровождавшегося приступообразным кашлем. В его лечении участвовал доктор Лю Дзяньлунь.

В пульмонологическое отделение городской больницы № 3 Гуанчжоу поступил торговец рыбой с жалобами на кашель и лихорадку, который заразил лечащего врача и медицинскую сестру. В последующем суммарно он инфицировал около 90 человек; в истории эпидемии ТОРС он считается первым «суперинфектором».

10 февраля 2003 г. Посещение провинции Гуандун группой медицинских экспертов во главе с вице-министром здравоохранения КНР Ма Ксяовой (Ma Xiaowei), после чего следует заявление об обладании полным арсеналом средств для борьбы с этим заболеванием и отсутствии поводов для чрезмерного беспокойства.

Согласно официальным данным, с 16 ноября 2002 г. по 9 февраля 2003 г. было зарегистрировано 305 случаев заболевания, из них 5 с летальным исходом (10-летний мальчик, 36-летняя учительница и трое мужчин в возрасте от 45 до 56 лет). Из этого числа 226 заболевших и 2 умерших являлись жителями Гуанчжоу. Примечательно, что в тот период среди пациентов 105 являлись медицинскими работниками.

12 февраля 2003 г. В газете «Синь Куай Дейли» («Xin Kuai Daily») опубликовано интервью с профессором Цай Лихуй (Cai Lihui), в котором подчеркивалась опасность нового заболевания и критиковалось правительство КНР за медленное и недостаточно оперативное реагирование на развитие эпидемии. Данная статья, посвященная эпидемии ТОРС, считается единственной в китайской прессе до марта 2003 г. Это весьма примечательное обстоятельство, поскольку до конца февраля – начала марта 2003 г. китайское правительство жестко ограничивало любую утечку сведений в средства массо-

вой информации относительно эпидемии ТОРС в Китае.

14 февраля 2003 г. Министерство здравоохранения КНР информирует ВОЗ, что новая болезнь по клиническим признакам соответствует «атипичной пневмонии», и эпидемиологическая ситуация в стране находится под контролем.

21 февраля 2003 г. Доктор Лю Дзяньлунь, непосредственно лечивший пациентов с новым заболеванием, прилетает в Гонконг и останавливается в отеле «Метрополь». К этому моменту его уже 5 дней беспокоят высокая лихорадка и сухой кашель. Контактировавшие в отеле с доктором Лю сестра и ее муж, а также 2 жителей Канады и рабочий аэропорта Гонконга инфицируются.

Граждане Канады – 78-летняя Кван Су-Чу (Kwan Sui-Chu) и ее 44-летний сын Тзе Чи Кваи (Tse Chi Kwai) – позже умрут в госпиталях Торонто соответственно 5 и 13 марта 2003 г., явившись одним из источников вспышки ТОРС в этом городе. 26-летний рабочий аэропорта Гонконга помещается в Госпиталь принца Уэльского, ставший вскоре эпицентром эпидемии ТОРС в Азии.

22 февраля 2003 г. Доктор Лю госпитализируется в Госпиталь Квон Ва, где умирает несколькими днями позже (4 марта 2003 г.). Причиной смерти признается пневмония, возбудитель которой выявить не удалось.

23 февраля 2003 г. Джонни Чен (Johnny Cheng), 49-летний американский бизнесмен китайского происхождения, проживающий в Шанхае, вылетает с деловой целью в Ханой. Пересадка происходит в Гонконге.

25 февраля 2003 г. Проживавшие на том же этаже отеля «Метрополь» 3 человека, что и доктор Лю, покидают Гонконг и вылетают в Сингапур, где вскоре госпитализируются. Основные проявления болезни – высокая температура тела и кашель. Развитие сходных симптомов у значительного числа медицинских работников этого госпиталя связывают с госпитализацией именно этих пациентов.

26 февраля 2003 г. Джонни Чен госпитализирован во французский госпиталь в Ханое. Предварительный диагноз – птичий грипп.

28 февраля 2003 г. Состояние Джонни Чена продолжает ухудшаться. Специалисты обращаются с просьбой о консультации в региональное отделение ВОЗ. Доктор Карло Урбани (Carlo Urbani), занимающий должность специалиста по малярии и другим паразитарным болезням в отделении ВОЗ в Ханое, прибывает в госпиталь для осмотра пациента.

В лабораториях Пекина возбудитель ТОРС ошибочно идентифицируется как *Mycoplasma pneumoniae*.

30 февраля 2003 г. Состояние Джонни Чена остается тяжелым. У нескольких сотрудников госпиталя развивается сходная симптоматика.

3–4 марта 2003 г. Карло Урбани настаивает на изоляции пациентов и медицинского персонала с симптомами неизвестной болезни.

7–11 марта 2003 г. Прибывшая в Ханой по запросу Карло Урбани комиссия экспертов ВОЗ и Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США приступает к идентификации возбудителя новой болезни.

12 марта 2003 г. ВОЗ официально заявляет о неизвестной инфекционной болезни, распространяющейся в Гонконге и Вьетнаме.

13 марта 2003 г. Джонни Чен умирает, а спустя несколько дней погибают его лечащий врач и медицинская сестра, ухаживавшая за ним. Общее число инфицированных Джонни Ченом во время его пребывания во французском госпитале составило более 30 человек.

15 марта 2003 г. С учетом новых случаев заболевания в Канаде и Сингапуре ВОЗ официально заявила о чрезвычайной опасности неизвестной формы пневмонии. В тексте обращения впервые появляется официальное название новой болезни – SARS – *severe acute respiratory syndrome* (*тяжелый острый респираторный синдром* – ТОРС).

Гражданин Китая, 72-летний больной ТОРС, во время перелета рейсом CA112 авиакомпании «Air China» из Гонконга в Пекин инфицирует нескольких пассажиров и членов экипажа, в том числе 2 стюардесс, которые, вернувшись домой, стали источниками заболевания более чем 280 жителей севера автономного района Внутренняя Монголия.

Врач, участвовавший в лечении первых пациентов с ТОРС в Сингапуре, вместе с женой и матерью вылетает в Нью-Йорк для участия в научной конференции. На обратном пути при пересадке в Германии их подвергают карантину. Именно этот врач в последующем будет считаться источником распространения эпидемии ТОРС на территориях Франции, Великобритании и Японии (всего более 100 заболевших).

16 марта 2003 г. Эксперты CDC США предупреждают о нежелательности поездок в пораженные эпидемией ТОРС страны – Гонконг, Сингапур, Вьетнам и Китай.

17 марта 2003 г. В 11 ведущих лабораториях различных стран мира начинаются идентификация возбудителя ТОРС и поиск методов специфического лечения заболевших.

18 марта 2003 г. Один из пассажиров рейса CA112 (Гонконг – Пекин) заражает 53-летнего чи-

новника из Финляндии Пекка Аро (Pekka Aro), смерть которого (5 апреля 2003 г.) «открыла» скорбный список летальных исходов у иностранцев, умерших от ТОРС на территории Китая.

19 марта 2003 г. Сообщается о 145 случаях ТОРС в Гонконге, из них 5 с летальным исходом.

20 марта 2003 г. Сообщается о первом вероятном случае заболевания ТОРС в США.

21 марта 2003 г. В Госпитале Скарборо Грейс (Scarborough Grace) в Торонто от ТОРС погибает 76-летний канадец, находившийся в одной палате с Тзе Чи Квай, впоследствии вторым умершим от ТОРС в Канаде.

24 марта 2003 г. Эксперты CDC официально заявляют о получении первых доказательств, с высокой вероятностью свидетельствующих о принадлежности возбудителя ТОРС к семейству *Coronaviridae*.

Министерство здравоохранения Сингапура предлагает ввести 10-дневный карантин для лиц, контактировавших с больными ТОРС.

25 марта 2003 г. Госпиталь Скарборо Грейс (Торонто) закрывается на карантин. Объявляется карантин также и для семей сотрудников госпиталя.

27 марта 2003 г. ВОЗ настоятельно рекомендует авиакомпаниям прилагать все возможные усилия по выявлению среди пассажиров, покидающих регионы, эндемичные по ТОРС, лиц с симптомами респираторной инфекции (формализованные анкеты, термосканеры).

29 марта 2003 г. Умирает доктор Карло Урбани, чья деятельность значительно способствовала ограничению распространения эпидемии ТОРС.

31 марта 2003 г. В Гонконге закрыто на карантин несколько корпусов жилого комплекса Амои Гарденс (Amoi Gardens Estate) в связи с большим (более 200) числом случаев заболевания ТОРС на его территории.

В Сингапуре зарегистрирован 4-й летальный исход вследствие ТОРС.

1 апреля 2003 г. В Австралии появился первый заболевший ТОРС – турист, гражданин Великобритании.

В Торонто выявлены случаи ТОРС у детей.

Из Малайзии поступает сообщение о смерти пациента, заболевшего ТОРС.

В Таиланде зарегистрирован 2-й летальный исход вследствие ТОРС.

2 апреля 2003 г. ВОЗ официально рекомендует воздержаться от любых поездок в Гонконг и провинцию Гуандун (КНР).

Эпидемия в провинции Гуандун достигает пика: с 31 марта по 1 апреля там зарегистрированы более 360 новых случаев ТОРС и 9 летальных исходов. Правительство КНР предлагает представителям

ВОЗ «немедленно» приступить к работе на месте (в провинции Гуандун).

3 апреля 2003 г. В соответствии с запросом китайской стороны в провинцию Гуандун для изучения эпидемии прибывает Международная комиссия экспертов ВОЗ по инфекционным заболеваниям.

Министр здравоохранения КНР выступает по центральному телевидению Китая с информационным сообщением относительно ТОРС.

Медицинская сестра Адела Каталон (Adela Catalan) «перевозит» возбудителя ТОРС из Торонто на территорию Филиппин, куда направляется для ухода за больным отцом.

4 апреля 2003 г. 6-й случай смерти от ТОРС в Сингапуре, 6 новых заболевших ТОРС в Малайзии, 27 – в Гонконге.

5 апреля 2003 г. После отказа женщины, прилетевшей в США из Китая, пройти медицинское обследование сотрудники CDC получают полномочия, позволяющие задерживать для карантина всех лиц с подозрением на ТОРС.

6 апреля 2003 г. 8-й случай смерти от ТОРС в Канаде.

7 апреля 2003 г. Еще 2 летальных исхода ТОРС в Сингапуре.

Произведен приблизительный подсчет средств, требуемых для выполнения комплекса мер по борьбе с эпидемией. Размер суммы составляет около 30 млрд долларов США.

8 апреля 2003 г. Индия сообщает о первом вероятном случае ТОРС; 9-й случай смерти вследствие ТОРС в Канаде.

9 апреля 2003 г. Первый отчет комиссии ВОЗ по результатам исследования эпидемии ТОРС в провинции Гуандун. В нем приводятся доказательства существования «суперинфекторов» и их роль в развитии эпидемии.

В Гонконге в комплексе зданий Ngau Tau Kok объявляется карантин.

Число госпиталей в Сингапуре, пребывание в которых связано с риском инфицирования ТОРС, достигает 5.

10 апреля 2003 г. 61 новый случай ТОРС в Гонконге; еще 2 смерти в результате этого заболевания.



Доктор Карло Урбани
(19.10.1956 – 29.03.2003)
[13]

Исследователи из Вашингтона сообщают об идентификации инфекционного агента, ассоциированного с ТОРС: им является новая разновидность вируса семейства *Coronaviridae*. Предлагается называть его *ТОРС-ассоциированным коронавирусом* (ТОРС-АКВ) Урбани.

11 апреля 2003 г. Сообщается о случаях ТОРС в автономном районе Внутренняя Монголия (КНР).

Из Канады приходит сообщение о 13 новых случаях заболевания.

13 апреля 2003 г. Центр исследований генома (Ванкувер, Канада) стал первым научным центром, успешно секвенировавшим РНК вируса, вероятно, являющегося возбудителем ТОРС.

14 апреля 2003 г. Сотрудники Института Бернгарда Нохта (Гамбург, Германия) сообщают о разработке и тестировании нескольких вариантов *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) для выявления ТОРС-АКВ.

Еще 7 случаев летального исхода вследствие ТОРС в Гонконге; общее число умерших от этого заболевания в Гонконге составляет 47.

15 апреля 2003 г. Число жертв ТОРС во всем мире составляет 150 человек.

16 апреля 2003 г. Роль ТОРС-АКВ как возбудителя ТОРС доказана в соответствии с известными постулатами Коха.

17 апреля 2003 г. Из Гонконга сообщается о возможной новой разновидности коронавируса, вызывающего ТОРС.

18 апреля 2003 г. 48 новых случаев ТОРС в Китае.

Исследователи из Гонконга сообщают о результатах исследования вспышки ТОРС в жилом комплексе Амои Гарденс: по-видимому, инфекция распространялась через канализационную систему зданий. При обобщении клинической картины в группе заболевших отмечена необычно высокая частота диареи – 66%, тогда как при типичном течении ТОРС этот симптом отмечали 2–7% пациентов.

19 апреля 2003 г. В рамках противоэпидемических мероприятий Вьетнам закрывает границу с Китаем на всем ее протяжении (1130 км).

20 апреля 2003 г. Травматологическое отделение Госпиталя Саннибрук в Торонто (Sunnybrook Hospital) закрыто для приема больных в связи с карантинном по ТОРС, объявленным после выявления среди пациентов 12 возможных случаев ТОРС.

Министр здравоохранения КНР Чжан Венькан (Zhan Wenkang) и мэр Пекина Мен Сюкон (Meng Xuekong) освобождены от занимаемых должностей, в том числе партийных, за просчеты, допущенные при проведении мероприятий в борьбе с эпидемией ТОРС. Всего в апреле–мае 2003 г. в Китае за ошибки в борьбе с эпидемией, в том числе и за

сокрытие информации, были наказаны более 120 должностных лиц.

Сообщено о 300 новых случаях заболевания ТОРС и 12 летальных исходах. Майские праздники в КНР объявлены рабочими днями.

21 апреля 2003 г. Сохраняются высокие темпы распространения эпидемии в Китае: сообщается о 194 новых случаях ТОРС и 13 летальных исходах.

22 апреля 2003 г. Еще 17 смертей от ТОРС в Азии, из них в Китае 11, «доводят» суммарное число летальных исходов от этой инфекции до 235.

Первые случаи заболевания ТОРС в Великобритании.

Сотрудники Пекинского института генетических исследований (Beijing Genomics Institute) свидетельствуют о высокой скорости мутации вируса ТОРС.

Эксперты CDC официально предупреждают об опасности поездок в Торонто.

23 апреля 2003 г. В перечень областей, нежелательных для посещения ввиду опасности инфицирования возбудителем ТОРС, помимо провинции Гуандун ВОЗ включены провинция Шаньси (Shanxi, КНР), Пекин и Торонто. Срок действия предупреждения – минимум 3 нед.

В связи с эпидемиологически опасным ростом заболеваемости ТОРС школы в Пекине закрываются до 7 мая 2003 г. Массовая паника в Пекине: тысячи жителей пытаются покинуть город в надежде избежать инфицирования.

25 апреля 2003 г. Проведен промежуточный статистический анализ исходов ТОРС, согласно которому летальность заболевших достигает 10%.

Из Филиппин сообщается о первых 2 случаях смерти вследствие ТОРС.

26 апреля 2003 г. В Куала-Лумпур (Малайзия) состоялась встреча министров здравоохранения стран Азии, на которой обсуждалась выработка эффективных мер контроля эпидемии ТОРС в регионе. Достигнута договоренность об усилении контроля в местах прибытия граждан из областей, пораженных ТОРС, и о необходимости декларации о состоянии здоровья приезжающих из стран с зарегистрированными случаями ТОРС.

27 апреля 2003 г. На Тайване зарегистрирован первый случай ТОРС: 56-летний мужчина, госпитализированный еще 3 апреля. Пациент заразился, по-видимому, от своего брата, проживавшего в жилищном комплексе Амои Гарденс, Гонконг.

Сообщается о 6-м заболевшем ТОРС в Индии.

28 апреля 2003 г. Авиакомпания «Air India» отменяет 37 рейсов из-за забастовки пилотов. Причина забастовки – опасение бастующих заразиться возбудителем ТОРС.

Китай заявляет еще о 203 новых случаях ТОРС и о 8 летальных исходах.

Вьетнам становится первым государством, взявшим контроль над эпидемией ТОРС.

В Гонконге по-новому стали распределять должности врачей в отделениях с пациентами, инфицированными вирусом ТОРС: из конкурса были исключены старшие специалисты, а участвовали лишь молодые доктора.

29 апреля 2003 г. Монголия, Южная Корея и Новая Зеландия сообщают о первых вероятных случаях ТОРС. ВОЗ заявляет, что пик заболеваемости миновал во всех странах, кроме Китая.

ВОЗ отзывает предупреждение о нежелательности посещения Торонто в связи с отсутствием в этом городе новых случаев ТОРС в последние 20 дней.

30 апреля 2003 г. Общее число смертей вследствие ТОРС в 20 государствах, сообщивших о случаях заболевания, достигает 373, а количество инфицированных – 5400.

Число жителей Пекина, подвергнутых карантину по ТОРС, превышает 10 000.

Число случаев ТОРС в Индии удваивается и достигает 19 (за счет групповых случаев заболевания сотрудников госпиталя, в котором лечились больные ТОРС).

Компания «GlaxoSmithKline» заявляет о сотрудничестве с другими фармацевтическими компаниями и Институтом Пастера во Франции в области разработки вакцины против ТОРС.

1 мая 2003 г. Из Китая и Гонконга сообщают о 187 и 11 новых случаях ТОРС и 11 и 5 летальных исходах соответственно. Число случаев ТОРС во всем мире превышает 5600. Ряд общественных мероприятий на Тайване и в Сингапуре отменен.

2 мая 2003 г. ВОЗ исключает США и Великобританию из списка стран с продолжающейся передачей вируса. Китай сообщает еще о 11 летальных исходах вследствие ТОРС.

Еще одно сообщение о мутации вируса ТОРС из Гонконга. Получены также доказательства носительства вируса (до 1 мес) после клинического выздоровления.

3 мая 2003 г. Число случаев ТОРС во всем мире достигло 6000, летальных исходов – 436.

Карантин в школах Пекина продлен еще на 2 нед.

4 мая 2003 г. В реанимационное отделение инфекционной больницы Благовещенска госпитализирован 25-летний гражданин РФ Денис Сойников с подозрением на ТОРС. Из анамнеза известно, что он жил в гостинице вместе с 47 гражданами КНР. 28 мая на основе данных анамнеза, клинической картины и результатов лабораторных исследова-

ний, в том числе ПЦР и серологического исследования (титр специфических антител – 1:26 000), окончательно подтвержден диагноз ТОРС.

8 мая 2003 г. За нарушение карантина в Сингапуре наказан 50-летний Чуа Хок Сен (Chua Hock Sen); мера наказания – 6-месячное тюремное заключение.

В Китае (провинция Цзянси) толпой забит до смерти человек, плюнувший на землю на автобусной остановке.

12 мая 2003 г. Число жертв ТОРС в мире достигает 550.

Из Греции приходит сообщение о первом вероятном случае заболевания ТОРС.

15 мая 2003 г. ВОЗ исключает Торонто из списка областей, нежелательных для посещения ввиду опасности инфицирования возбудителем ТОРС.

В Китае законодательно утверждается постановление, согласно которому лица, нарушившие карантин по ТОРС, будут подвергнуты жестокому наказанию, вплоть до смертной казни.

CDC исключает Вьетнам из списка мест, нежелательных для посещения из-за опасности заражения ТОРС.

17 мая 2003 г. ВОЗ продлевает действие предупреждения о нежелательности посещения Гонконга, Тайваня, в том числе Тайбэя, некоторых городов и областей материкового Китая, включая Пекин, провинции Гуандун, Шаньси и Цзянси, автономный район Внутренняя Монголия; в список внесена провинция Хэбэй.

20 мая 2003 г. CDC приостанавливает действие предупреждения для путешественников в Торонто.

23 мая 2003 г. ВОЗ приостанавливает действие предупреждения о нежелательности посещения Гонконга и провинции Гуандун ввиду существенного улучшения эпидемиологической ситуации.

Из Китая и Гонконга сообщается о выделении исследователями ТОРС-подобного вируса у циветт (разновидность хищных млекопитающих в Юго-Восточной Азии) и енотовидных собак, традиционно используемых в Южном Китае для приготовления деликатесов.

26 мая 2003 г. После выявления 26 предполагаемых и 8 вероятных случаев ТОРС в 4 госпиталях Торонто город вновь включен в список мест, нежелательных для посещения ввиду опасности заражения возбудителем ТОРС.

31 мая 2003 г. Сингапур заявляет о взятии под контроль распространение ТОРС.

2 июня 2003 г. ВОЗ сообщает о задержке разработки диагностических тестов, связанной с особенностями патогенеза ТОРС: существующие тесты не способны выявить в биологических образцах ха-

рактерные для начального периода болезни малые концентрации коронавируса.

В КНР под руководством экспертов ВОЗ продолжается реорганизация деятельности лабораторий в целях повышения эффективности диагностики ТОРС.

3 июня 2003 г. Сохраняется тенденция к снижению заболеваемости ТОРС в Китае: в сравнении с первой неделей мая, когда среднесуточное число новых случаев этой инфекции составило 166, к первой неделе июня этот показатель снизился до 2,2 случая, то есть более чем в 75 раз.

5 июня 2003 г. Власти Гонконга заявляют о намерении продолжать строгий контроль за состоянием здоровья приезжающих (с использованием температурных сканеров, деклараций о состоянии здоровья, заполняемых при въезде на территорию Гонконга) на протяжении не менее одного года.

6 июня 2003 г. В Вудландсе (Woodlands, Сингапур) состоялась встреча представителей властей Сингапура и Малайзии. Ее цель – координация совместных усилий по предотвращению распространения ТОРС.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ Международная организация гражданской авиации (*International Civil Aviation Organization – ICAO*) устанавливает порядок сертификации аэропортов. Получение сертификата предусматривает установку температурных сканеров для выявления повышенной температуры тела как у прилетающих, так и у отбывающих пассажиров, а также выполнение других мер для профилактики распространения ТОРС. Международный аэропорт Чанги в Сингапуре – первый, применивший новые стандарты контроля за состоянием здоровья авиапассажиров.

9 июня 2003 г. С 6 июня в Китае не выявлено ни одного вероятного случая ТОРС.

10 июня 2003 г. Китай посещает делегация экспертов ВОЗ во главе с исполнительным директором по инфекционным заболеваниям Дэвидом Хейманном (David Heymann). Цель визита – уточнение эпидемиологической ситуации по ТОРС на территории КНР и определение объема и характера помощи со стороны ВОЗ. В ходе визита представители делегации ВОЗ отметили исключительную эффективность предпринимаемых китайской стороной мер контроля за распространением ТОРС-ассоциированной коронавиральной инфекции.

13 июня 2003 г. ВОЗ отменяются рекомендации о нежелательности поездок в провинции Хэбэй, Шаньси, Цзянси и автономный район Внутренняя Монголия.

17 июня 2003 г. В Куала-Лумпур под эгидой ВОЗ началась I Всемирная конференция, посвященная

проблемам ТОРС. В течение 2 дней ведущие специалисты в области диагностики и лечения инфекционных болезней обсуждали различные аспекты диагностики, лечения и профилактики этой инфекции.

Тайвань исключен из перечня мест, нежелательных для посещения ввиду опасности заражения возбудителем ТОРС.

21 июня 2003 г. Учитывая стабилизацию эпидемиологической обстановки в мире, Министерство здравоохранения РФ информирует Минобрнауки России о возможности выезда иностранных студентов за пределы нашей страны на каникулы с последующим возвращением для продолжения обучения. Кроме того, министерства и ведомства поставлены в известность о возможности участия российских специалистов в международных мероприятиях.

23 июня 2003 г. Гонконг исключен из списка мест с продолжающейся передачей вируса ТОРС: последний выявленный больной с ТОРС был изолирован более 20 дней назад – 2 июня.

24 июня 2003 г. ВОЗ исключает Пекин, оставшийся последним из регионов с продолжающимся распространением вируса, из списка мест, нежелательных для посещения.

2 июля 2003 г. Торонто исключен из списка регионов с продолжающейся передачей вируса.

3 июля 2003 г. В соответствии с данными региональных представительств ВОЗ «реабилитирован» последний в списке регионов с продолжающейся передачей вируса – Тайвань.

Таким образом, 3 июля 2003 г. можно считать официальной датой прекращения распространения эпидемии ТОРС-ассоциированной коронавиральной инфекции.

Итог мировой эпидемии (пандемии) ТОРС, по данным официальной статистики ВОЗ, таков: на 11 июля 2003 г. отмечены 8465 случаев заболевания и 813 смертельных исходов (летальность – $9,60 \pm 0,32\%$) в 30 странах мира [14].

Этиология ТОРС

Данные китайских исследователей, опубликованные в феврале 2003 г. свидетельствовывавшие о том, что возбудителем ТОРС является *Mycoplasma pneumoniae*, в последующем не подтвердились.

В результате дальнейших работ 2 группы исследователей выделили новый штамм коронавируса у 27 человек с диагнозом ТОРС [15, 16]. 16 апреля 2003 г. было объявлено о подтверждении роли ТОРС-ассоциированного коронавируса (ТОРС-АКВ) как возбудителя ТОРС в соответствии с постулатами Коха:

– возбудитель выделен у всех больных с данным заболеванием;

– штамм выделялся от хозяина и культивировался в чистой культуре;

– полученная культура возбудителя воспроизводила заболевание у других организмов с последующим после заражения подъемом уровня специфических антител.

Коронавирусы (подкласс *Nidovirales*, семейство *Coronaviridae*, род *Coronavirus*) – род, объединяющий РНК-содержащие вирусы, отличительным признаком которых являются особые периферические короноподобные выросты, визуализируемые при исследовании под электронным микроскопом.

До эпидемии ТОРС представители семейства *Coronaviridae* считались одними из наиболее частых возбудителей нетяжелых заболеваний верхних дыхательных путей (до 30% случаев), хотя описывались случаи коронавирусной пневмонии при некоторых иммунодефицитных состояниях [17].

Напротив, у животных коронавирусы могут вызывать такие серьезные заболевания, как инфекционный перитонит, гепатит, гастроэнтерит и др.

Коронавирусы объединены в *три* группы: 1-я и 2-я группы представлены вирусами, вызывающими заболевания у млекопитающих, 3-я группа – у птиц. В каждой группе вирусы классифицируются в зависимости от поражаемого организма, антигенных взаимодействий и особенностей строения генома. Коронавирусы, вызывающие заболевания у человека (HCoV), включены в 1-ю (HCoV-229E) и 2-ю (HCoV-OC43) группы [18–20].

Строение ТОРС-АКВ сходно с таковым у изученных прежде коронавирусов. Нуклеокапсид окружен белковой мембраной и липидосодержащей внешней оболочкой с многочисленными шипообразными выростами, в совокупности напоминающими солнечную корону (рис. 1).

Геном вируса представлен одноцепочечной плюс-РНК, насчитывающей 29 727 нуклеотидов и 11 рамок считывания (ORF). Геномы 4 известных штаммов ТОРС-АКВ различаются по 24 позициям нуклеотидов. ORF располагаются в характерном для коронавирусов порядке и включают гены, кодирующие белки: функциональные (ферменты вируса) и структурные. В их числе гены: *S* (*spike*), кодирующий белок шипов, *E* (*envelope*) – оболочки, *M* (*membrane*) – мембраны и *N* (*nucleocapsid*) – нуклеокапсида. Входящий в геном коронавирусов 2-й, а в некоторых случаях и 3-й группы ген, кодирующий фермент гемагглютиниэнстеразу, в геноме ТОРС-АКВ отсутствует [21].

До окончания поиска источника ТОРС-АКВ этиология и эпидемиология этой инфекции будет оставаться предметом оживленной дискуссии и спекуляции. Среди гипотез возникновения первого случая

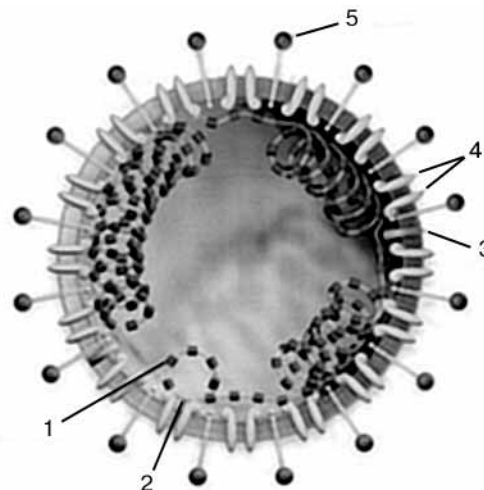


Рис. 1. Строение вириона ТОРС-АКВ (по K.V. Holmes, 2003 [22], с изменениями): 1 – ассоциированный с РНК фосфопротеин, 2 – РНК, 3 – гликопротеин оболочки, 4 – гликопротеин мембраны, 5 – гликопротеин шипа

ТОРС встречаются и весьма спорные, такие, например, как гипотезы биологического оружия, формирования мутантного штамма в верхних слоях атмосферы под действием ионизирующей радиации.

Впрочем, пока наиболее популярной является теория возникновения вируса путем спонтанной мутации. Согласно этой теории одна из разновидностей коронавирусов, вызывающих различные заболевания у животных, мутировала в патогенный для человека штамм. Подтверждением состоятельности этой теории являются данные сравнительного анализа РНК ТОРС-АКВ и РНК известных коронавирусов.

Результаты исследования показали, что однозначного вывода о предшественнике ТОРС-АКВ на основании имеющихся данных сделать нельзя, однако благодаря высокой степени родства возбудителя ТОРС и некоторых представителей семейства *Coronaviridae* эта гипотеза происхождения вируса весьма вероятна [15, 16].

Говоря о данной теории возникновения вируса, нельзя не упомянуть о ранее возникавших вспышках заболевания, вызванных вирусами птичьего гриппа (Гонконг, 1997), Hanta (США, 1993); Hendra (Австралия, 1994), Nipah (Малайзия, 1999). Первоначально выделенные у животных возбудители со временем стали вызывать тяжелое заболевание и у человека. Впрочем, в отличие от ТОРС эти инфекции характеризовались значительно меньшей контагиозностью, что не обуславливало их эпидемическое распространение.

Эпидемиология ТОРС

Ряд вопросов, касающихся эпидемиологии ТОРС, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Источник возбудителя

Источником возбудителя ТОРС, то есть ТОРС-АКВ, является больной этой инфекцией.

Существование животного как источника инфекции для человека не доказано, однако данная теория возникновения эпидемии является основной. Получена информация, свидетельствующая о родственности ТОРС-АКВ, бычьего, птичьего и мышинного коронавирусов.

Таким образом, источниками коронавируса могли оказаться грызуны, птицы, мелкие хищные животные (кошки, циветты, енотовидные собаки и пр.) или крупный рогатый скот.

Особый интерес вызывают результаты совместного исследования специалистов Шеньдженского филиала CDC и Гонконгского университета. При изучении препаратов тканей *Paguma larvata* (гималайская циветта) был выявлен штамм коронавируса, геном которого на 99% оказался идентичным таковому штамму, вызывающего ТОРС у человека¹. Однако результаты исследования специалистов Китайского сельскохозяйственного университета оказались менее определенными: последовательность нуклеотидов коронавируса, выделенного у циветт, и ТОРС-АКВ совпадали в 77,7%.

Безусловно, после секвенирования генома большего числа штаммов вируса, вызывающего ТОРС, и генома ряда коронавирусов животных, а также после исследований в человеческой популяции будет получена информация, которая даст возможность более точно оценить роль животных в развитии эпидемии ТОРС, а именно выяснить, где произошло формирование мутантного, патогенного для людей, штамма ТОРС-АКВ: у человека, ставшего первым заболевшим ТОРС, или в организме животного.

В случае подтверждения первого предположения предстоит уточнить, какие факторы способствовали мутации. Во втором случае ключевыми в предотвращении последующих эпидемических вспышек ТОРС окажутся поиск и обнаружение природного резервуара инфекции.

До сих пор не утончен вопрос о возможном носительстве ТОРС-АКВ у реконвалесцентов, в том числе бессимптомного.

Механизмы передачи вируса

Возбудитель ТОРС способен попадать в окружающую среду вместе с респираторными секретами, слюной, мочой и фекалиями больного. Переда-

ча ТОРС-АКВ реализуется посредством аэрозольного механизма: помимо воздушно-капельного пути вирус, по-видимому, передается и воздушно-пылевым путем.

Работы по уточнению возможности фекально-орального механизма передачи ТОРС-АКВ продолжаются. Некоторые разновидности коронавирусов, вызывающих заболевания у животных, способны передаваться посредством как аэрозольного, так и фекально-орального механизмов.

Итак, существование двух эффективных механизмов передачи ТОРС-АКВ весьма вероятно. Инфицирующая доза ТОРС-АКВ не установлена.

Факторы, способствующие передаче вируса

С учетом воздушно-капельного пути передачи как основного при ТОРС развитию заболевания после контакта с инфекционным агентом могут способствовать экспозиция высокой дозы ТОРС-АКВ, длительный контакт с источником инфекции, пожилой возраст пациента, пребывание его на *искусственной* (ИВЛ) или вспомогательной *вентиляции легких*, а также низкий социальный статус.

Роль сезонности в динамике заболеваемости ТОРС, как и вирулентность различных штаммов ТОРС-АКВ, по-видимому, выяснится в ходе дальнейших исследований.

Устойчивость вируса в окружающей среде

Данных об устойчивости вируса в окружающей среде недостаточно. Известно, что при комнатной температуре вирус способен сохранять жизнеспособность на пластиковых поверхностях до 48 ч, в фекалиях – до 2 сут, а при повышении pH последних – до 4 сут. Моча больного ТОРС может служить источником инфекции по крайней мере 24 ч.

Таким образом, максимальный срок, на протяжении которого вирус вне организма способен вызывать заболевание, составляет по крайней мере 96 ч [23].

Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению, а также к действию высоких температур: при 24°C, 56°C и 75°C он инактивируется соответственно через 120, 1,5 и 0,5 ч.

В дальнейших исследованиях, очевидно, будут определены особенности выживания ТОРС-АКВ на различных поверхностях, а также чувствительность вируса к различным дезинфектантам.

Кроме того, учитывая различия в структуре геномов 4 известных штаммов ТОРС-АКВ, не исключено, что каждой разновидности вируса будут присущи некоторые особенности; пока же систематизированных данных об этом нет.

¹ People's Daily, 24.05.2003.

Клиническая картина ТОРС

При описании клинической картины ТОРС невозможно выделить признак, позволяющий с высокой точностью исключить альтернативный диагноз. В соответствии с определением ВОЗ случаем, подозрительным на ТОРС, считается документированное выявление лихорадки (более 38°C) и симптомов поражения нижних дыхательных путей.

Вероятность диагноза повышается при сочетании рентгенологических признаков пневмонии с проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома или неизвестного заболевания дыхательных путей, которое может привести к смерти пациента. Ключевым фактором в дальнейших диагностических поисках может стать подтверждение контактов пациента с больным ТОРС или недавнее пребывание в эндемичных по этой болезни регионах [23].

Описание клинической картины ТОРС основывается на данных, получаемых экспертами ВОЗ с февраля 2003 г. при сотрудничестве с органами здравоохранения и врачами Гонконга, Тайваня, Сингапура, Великобритании, Канады, Словении и США.

Возраст большинства заболевших варьировал от 25 до 70 лет. Несколько случаев, подозрительных на ТОРС, отмечены у детей в возрасте до 15 лет.

Инкубационный период болезни длится от 2–7 до 10 дней. Симптомы начинаются внезапно с повышения температуры тела более 38°C.

В клиническом течении ТОРС можно выделить *три* фазы.

1-я фаза (период продрома) продолжается 3–7 сут и характеризуется лихорадкой, ознобом, миалгией, слабостью, головной болью, недомоганием. Респираторные симптомы в начале болезни выражены слабо. Как правило, на 2–7-е сутки появляется непродуктивный кашель.

Особенность ТОРС – отсутствие чихания и насморка у большинства больных.

2-я фаза (спустя 3–7 дней от начала болезни) характеризуется нарастанием выраженности респираторных симптомов: усиливается кашель, появляются одышка и затрудненное дыхание, прогрессирует гипоксемия.

При осмотре у абсолютного большинства больных регистрируется повышенная температура тела. Нередко при аускультации выслушивается крепитация, преимущественно в базальных отделах легких. Напротив, практически не встречается такой симптом, как свистящее дыхание.

У ряда больных все перечисленные симптомы разрешаются самопроизвольно. Однако к концу 1-й недели болезни состояние пациента может прогрес-

сивно ухудшаться с развитием острого респираторного дистресс-синдрома взрослых.

В 10–20% случаев возникает необходимость проведения интенсивной терапии. У половины таких пациентов развивается тяжелая острая дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ.

Независимыми факторами риска развития острого респираторного дистресс-синдрома являются возраст старше 60 лет и хронический гепатит В, особенно леченный ламивудином ($p = 0,001$). Влиянием последнего фактора отчасти можно объяснить высокую летальность при ТОРС в Южном Китае, где широко распространен хронический гепатит В.

3-я фаза начинается после 7–8-х суток болезни и в 85% случаев характеризуется новым пиком лихорадки. У 73% пациентов отмечается водянистая диарея, у 80% – ухудшение рентгенологической картины, у 45% – прогрессирование респираторных симптомов. У 45% больных положительная динамика начальных повреждений легочной ткани сопровождается появлением рентгенологических признаков новых очагов иной локализации [24].

Для ТОРС не характерны кожная сыпь, в частности пурпура, а также периферическая лимфаденопатия.

Изменения в легких также не типичны и варьируют от интактной рентгенологической картины до распространенной двусторонней многофокусной инфильтрации легочной ткани. Примерно в половине случаев наблюдается одностороннее монофокусное затемнение, в остальных случаях – одностороннее многофокусное или двустороннее поражение.

Пневмонические фокусы локализуются преимущественно в периферических участках легких. Характерно отсутствие плеврального выпота, кавитации (деструкции легочной ткани) и внутригрудной лимфаденопатии.

У пациентов с клиническим ухудшением, как правило, отмечаются признаки рентгенологического прогрессирования (увеличение фокусов инфильтрации, появление новых пневмонических очагов) на 7–10-й день после госпитализации.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки визуализируются патологические изменения по типу «матового стекла», локализующиеся преимущественно в субплевральных отделах легких. Подобная КТ-картина напоминает изменения при облитерирующем бронхиолите с организуемой пневмонией.

Лабораторные изменения на ранней стадии болезни характеризуются абсолютной лимфоцитопенией (81,1%) на фоне нормального или сниженного количества лейкоцитов (у 34% пациентов) и повышением активности КФК (более 3000 МЕ/л) и

аминотрансфераз (в 2–3 раза) – у 7,6% больных. На пике заболевания могут присоединиться тромбоцитопения – до 50 000–150 000 в 1 мкл (у 3,8% пациентов) и снижение уровня CD4-лимфоцитов (у 98,1%) [25].

Тяжесть течения болезни весьма вариабельна: от минимальных продромальных или респираторных проявлений до прогрессирующей дыхательной недостаточности, приводящей к летальному исходу.

История возникновения и распространения ТОРС не насчитывает и года. В связи с этим врачи и ученые скрупулезно изучают каждый случай заболевания. В этом контексте уместно привести описание наиболее крупной эпидемической вспышки ТОРС в Сингапуре в марте 2003 г.

Источником вспышки (так называемый *index patient*) стала 23-летняя китайка, проводившая 20–25 февраля 2003 г. в Гонконге отпуск [26]. Она, в свою очередь, была заражена врачом из Китая, находившемся в Гонконге в тот же период и ставшим причиной вспышек заболевания во Вьетнаме и Канаде.

Итак, 25 февраля пациентка почувствовала лихорадку и головную боль; 28 февраля присоединился сухой кашель, а 1 марта она была госпитализирована в больницу *Tan Tock Seng* (Сингапур).

При поступлении: температура тела 37,6°C, каких-либо отклонений при физическом обследовании не выявлено; количество лейкоцитов – $2,7 \cdot 10^9$ /л, лимфоцитов – $0,9 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов – $102 \cdot 10^9$ /л.

Результаты микробиологического и иммунологических исследований (посев крови, определение антигена *Legionella pneumophila* в моче, антител в сыворотке крови к *Mycoplasma pneumoniae* и к *Chlamydia pneumoniae*, иммунофлюоресцентный анализ назофарингеального аспирата на наличие антигенов вирусов гриппа А и В, парагриппа, респираторного синцитиального вируса и аденовируса) оказались отрицательными.

На рентгенограмме органов грудной клетки визуализировалось неоднородное уплотнение легочной ткани в проекции верхней и нижней долей правого легкого.

Клиническая и рентгенологическая картина болезни определила выбор терапии: больной был назначен левофлоксацин внутривенно однократно в дозе 500 мг/сут. Однако на фоне лечения прогрессировала лихорадка, усиливалась дыхательная недостаточность.

При повторной рентгенографии легких на 5-е сутки после госпитализации отмечено распространение очагово-инфильтративных изменений в правом легком и вовлечение в процесс левого легкого (рис. 2).

Обращали на себя внимание повышение активности АлАТ до 200 Е/л (норма – 7–36 Е/л), АсАТ – до 208 Е/л (в норма 15–33 Е/л), ЛДГ – до 1518 Е/л (норма – 200–500 Е/л).

К терапии левофлоксацином были добавлены ванкомицин (1 г 2 раза в день внутривенно) и озелтамивир (75 мг 2 раза в день внутрь). На 9-е сутки после госпитализации наметился регресс клинических, рентгенологических и лабораторных проявлений болезни. В последующем больная выздоровела.

При электронной микроскопии образцов назофарингеального аспирата на 7-е сутки госпитального лечения подтверждено наличие вирусных частиц сходных с коронавирусами. Последующее распространение инфекции обуславливалось отсутствием противоэпидемических мероприятий в первые 6 дней после госпитализации пациентки, ставшей источником вспышки ТОРС.

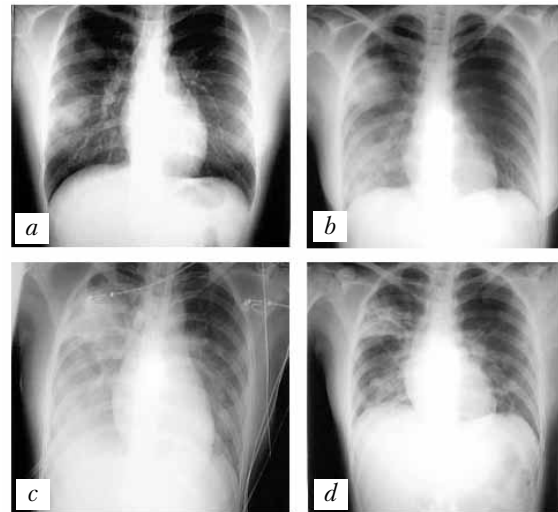


Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной клетки пациентки (*index patient*), ставшей источником вспышки ТОРС в Гонконге, выполненные в различные периоды болезни после появления симптомов: *a* – 5-й день, *b* – 10-й день, *c* – 13-й день, *d* – 15-й день [26]

Всего заболели 20 человек, половина из них – сотрудники больницы; 9 человек заразились в результате многократного общения (при посещении) с пациенткой в стационаре; еще один – во время лечения в больнице.

Частота клинических признаков ТОРС, выявленных у контактных пациентов, представлена в таблице.

Лимфопения выявлена у 18 (90,0±6,9%) из 20 больных. Другие лабораторные изменения включали лейкопению, тромбоцитопению, повышение активности аминотрансфераз и ЛДГ, умеренные гипонатриемии и гипокалиемии.

Рентгенологические изменения в легких выявлены у 14 (70,0±10,5%) пациентов (в момент госпитализации) и у 6 (30,0±10,5%) – в первые 11 дней от начала болезни. В большинстве случаев обнаружена интерстициальная инфильтрация в базальных отделах правого легкого (55,0±11,4%); у 4 пациентов была поражена верхняя доля правого легкого, у 3 – верхняя и нижняя доли правого легкого, у 1 – нижняя доля левого легкого, у 1 – базаль-

Частота клинических признаков тяжелого остро-го респираторного синдрома (n=20)*

Симптомы	Абс. число	% ($p \pm m_p$)
Лихорадка	20	100,0
Сухой кашель	15	75,0±9,9
Миалгия	9	45,0±11,4
Недомогание	9	45,0±11,4
Анорексия	9	45,0±11,4
Одышка	8	40,0±11,2
Тошнота (рвота)	7	35,0±10,9
Першение в горле	5	25,0±9,9
Диарея	5	25,0±9,9
Головная боль	4	20,0±9,2
Озноб	3	15,0±8,2
Ринит	3	15,0±8,2

*Адаптировано из: L.-Y. Hsu, et al., 2003 [26].

ные отделы левого и правого легкого. У 6 (30,0±10,5%) пациентов развились признаки острого респираторного дистресс-синдрома, потребовавшие ИВЛ.

При электронной микроскопии аспирата из дыхательных путей у 4 из 10 обследованных пациентов были выявлены вирусные частицы с характеристиками коронавируса.

Все пациенты получали комбинированную антибактериальную и противовирусную терапию. Кроме того, 5 больных получали внутривенно глюкокортикостероиды в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. В большинстве случаев разрешение признаков болезни наблюдалось с 10-го дня от ее начала. Однако у 3 из 6 пациентов, у которых ТОРС осложнился острым респираторным дистресс-синдромом, наступил летальный исход в связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Приведенные данные касались только взрослых пациентов. Однако нельзя забывать, что пути передачи инфекции, вероятность тесного контакта с больными родственниками и посетителями амбулаторных медицинских учреждений создают немалый риск заражения коронавирусной инфекцией и детей. Впрочем, за весь период эпидемии ТОРС выявлен только у нескольких десятков детей. В марте 2003 г. в Госпиталях принца Уэльского и принцессы Маргариты (Гонконг) лечились 10 пациентов в возрасте от 1,5 до 16 лет с вероятным диагнозом ТОРС [27].

До появления клинических признаков болезни все дети тесно контактировали с инфицированными взрослыми. Лихорадка явилась характерным симптомом у всех пациентов и продолжалась в среднем 6 дней (от 3 до 11 дней). У 9 детей при рентгенографическом исследовании отмечено диф-

фузное затемнение легочной ткани. У 4 из 5 пациентов в возрасте до 12 лет на рентгенограммах обнаружены локальные участки затемнения, у 1 – очаговое затемнение.

У всех пациентов первоначально нарастала выраженность рентгенологической симптоматики; полное же рентгенологическое «выздоровление» наступало в течение 14 дней. У всех детей на 3–7-й день от начала остролихорадочного заболевания развивалась лейкопения: число лейкоцитов периферической крови – (0,3–3,0) $\times 10^9$ /л. У подростков она была выражена больше, чем у детей младшего возраста. При вирусологическом исследовании коронавирус в назофарингеальных аспиратах выявлен у 2 пациентов. В 4 из 6 случаев оказалась положительной ПЦР.

После установления вероятного диагноза ТОРС все дети получали комбинированную терапию, включавшую противовирусные препараты (рибавирин), глюкокортикостероиды (преднизолон или метилпреднизолон внутривенно) и антибиотики (цефотаксим внутривенно, кларитромицин внутрь). Дополнительная кислородотерапия в связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью потребовалась 4 подросткам, из них 2 проводилась респираторная поддержка.

В ходе наблюдения и лечения отмечено, что клинические проявления ТОРС у детей младшего возраста были менее выраженными и продолжительными, чем у подростков, а рентгенологическое «выздоровление» наступало в более короткие сроки.

Таким образом, данное наблюдение позволило сделать вывод о том, что у детей младшего возраста характерно менее агрессивное течение ТОРС, чем у детей старшего возраста и взрослых.

Некоторые дети продолжали посещать школу, когда у них уже возникли симптомы ТОРС. Тем не менее никаких признаков инфицирования их одноклассников не выявлено, то есть, возможно, существуют отличия в контагиозности у детей от установленного очень высокого уровня контагиозности, характерного для взрослых больных с ТОРС. Сведения о случаях смерти детей, заболевших ТОРС, отсутствуют.

Описанные клинические случаи ТОРС у детей и взрослых подтверждают, что данное заболевание не имеет специфических клинических признаков. Эксперты CDC и ВОЗ опубликовали критерии, позволяющие при подозрении на ТОРС сузить диагностический поиск [5, 23].

Клинические критерии

- Бессимптомное течение или слабо выраженные признаки респираторного заболевания.

- Умеренные признаки респираторного заболевания:

- температура тела выше 38° С;
- *и* один или более из числа клинических признаков респираторного заболевания (кашель, одышка или гипоксемия).

- Признаки тяжелого респираторного заболевания:

- температура тела выше 38° С;
- *и* один или более из числа клинических признаков респираторного заболевания (кашель, одышка или гипоксемия);
- *и* рентгенологические признаки пневмонии;
- *или* острый респираторный дистресс-синдром;
- *или* подтвержденные при аутопсии признаки пневмонии или респираторного дистресс-синдрома в отсутствие определенной причины.

Эпидемиологические критерии:

- связь появления симптомов с недавним пребыванием заболевшего в регионах предполагаемого распространения ТОРС (Китай, Гонконг, Вьетнам, Сингапур, Тайвань, Торонто);
- *или* тесный контакт с пациентами с симптомами, подозрительными в отношении ТОРС.

Лабораторные критерии

- Подтверждающие:
 - обнаружение антител к ТОРС-АКВ в образцах, полученных в острую фазу болезни или спустя 21 день и более с момента появления клинических симптомов;
 - *или* определение РНК ТОРС-АКВ в 2 образцах при проведении ПЦР с использованием различных методик;
 - *или* выделение ТОРС-АКВ.
- Отрицательные:
 - отсутствие антител к ТОРС-АКВ в сыворотке крови, полученной спустя 21 день и более с момента появления клинических симптомов.
- Неопределенные:
 - исследование не проводилось или было неполным.

Критерии исключения

- Респираторные симптомы полностью объясняются альтернативным диагнозом.
- Случай заболевания после контакта с пациентом с подозрением на ТОРС, у которого в дальнейшем диагноз полностью исключается (например, при уточнении альтернативной этиологии инфекции).

Разработанные диагностические критерии позволили разделить случаи неясных инфекционных заболеваний по степени вероятности ТОРС:

- вероятный случай ТОРС – наличие клинических критериев тяжелого респираторного заболевания неизвестной этиологии и эпидемиологических критериев; лабораторные критерии могут быть подтверждающими, отрицательными или неопределенными;

- случай, подозрительный на ТОРС, – наличие клинических критериев заболевания неизвестной этиологии с умеренными респираторными проявлениями, а также эпидемиологических критериев; лабораторные критерии могут быть подтверждающими, отрицательными или неопределенными.

Этиологическая диагностика ТОРС

В различных странах продолжается работа по стандартизации методов выделения ТОРС-АКВ и определения уровня специфических антител. Вместе с тем остается актуальной клинко-эпидемиологическая диагностика ТОРС, основанная на учете таких признаков, как фебрильная лихорадка, респираторные симптомы, отсутствие известной причины заболевания, контакт с пациентом с подозрением на ТОРС.

Первичная лабораторная оценка должна основываться на исключении возможных возбудителей вирусных респираторных инфекций, прежде всего вирусов гриппа А и В, респираторного синцитиального вируса. При исключении альтернативных диагнозов проводится специфическая диагностика коронавирусной инфекции.

С целью выделения возбудителя или определения специфических антител могут использоваться следующие биологические материалы:

- замороженные или фиксированные в формалине фрагменты тканей, полученные при аутопсии;
- фиксированные в формалине фрагменты тканей, полученные при трансбронхиальной или плевральной биопсии;
- жидкость бронхоальвеолярного лаважа;
- сыворотка крови пациента с острыми проявлениями болезни или в стадии реконвалесценции;
- мазки периферической крови;
- назофарингеальные смывы.

Молекулярные тесты

Проведение ПЦР с обратной транскриптазой, специфичной в отношении вирусной РНК, позволяет определять наличие вируса у некоторых пациентов в первые 10 дней после возникновения лихорадки.

Благодаря применению этого метода можно выявлять генетический вирусный материал в различных образцах (кровь, кал, респираторный секрет, фрагменты тканей). Однако он не дает возможнос-

ти определить продолжительность вирусемии и сроки элиминации вируса.

ПЦР является высокоспецифичным, но слабочувствительным тестом. Это означает, что отрицательный результат не может достоверно исключить у пациента ТОРС. Кроме того, вероятность контаминации исследуемых образцов в лабораториях, имеющих недостаточный контроль качества, может приводить к ложноположительным результатам.

Положительный же результат теста означает, что в представленном материале присутствует РНК ТОРС-АКВ, однако это не позволяет определить живой вирус и дать количественную оценку.

Отрицательный результат теста не исключает ТОРС. Причины отрицательных результатов могут быть следующими:

1) пациент не инфицирован ТОРС-АКВ, а заболевание вызвано другими инфекционными патогенами (вирусы, бактерии, грибы) или неинфекционными причинами;

2) результат теста является ложноотрицательным из-за недостаточной чувствительности используемого метода;

3) в представленных образцах отсутствует вирус или его генетический материал; вирус в биологическом материале может присутствовать очень непродолжительный период, в зависимости от вида исследуемого биологического образца.

Серологические тесты

Для лабораторной диагностики инфекции, вызванной ТОРС-АКВ, могут быть использованы различные серологические тесты:

1) иммуноферментный анализ (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), позволяющий определять уровни IgM и IgG в плазме крови;

2) *непрямая реакция иммунофлюоресценции* (НРИФ) – достоверно определяет содержание IgM в плазме крови пациентов ТОРС спустя 10 дней и более с момента появления симптомов.

Несмотря на то что у некоторых пациентов антитела уже могут определяться в острую фазу, то есть в первые 14 дней после появления симптомов, результаты серологического исследования можно окончательно интерпретировать только при работе с образцами, полученными после 21-го дня от начала болезни.

Положительный результат серологических тестов указывает на предшествующее инфицирование ТОРС-АКВ. Сероконверсия от отрицательного к положительному результату, или 4-кратное увеличение титра антител в пробах крови, взятых соответственно в острый период болезни и в период ре-

конвалесценции, свидетельствует о том, что перенесенной инфекции, вызванной ТОРС-АКВ.

Отрицательные результаты серологических исследований, то есть отсутствие специфических антител после 21-го дня от начала болезни, исключают ТОРС.

Выделение вируса в клеточной культуре

Рост вируса можно получить при внедрении биологических образцов (респираторный секрет, кровь, кал) в культуру клеток.

Положительный результат исследования указывает на наличие в образцах живого коронавируса, ассоциированного с ТОРС. Однако отрицательный результат не исключает диагноз болезни.

Лечение ТОРС

Первых пациентов с высокой вероятностью ТОРС лечили в соответствии со стандартами антимикробной химиотерапии внебольничной пневмонии неуточненной этиологии, то есть применяли антибиотики (или их комбинации), активные в отношении возможных типичных и «атипичных» возбудителей. При этом выбор того или иного варианта лечения определялся исходной степенью тяжести состояния больного.

В апреле 2003 г. эксперты Китайского центра по профилактике и лечению заболеваний выпустили даже методические указания, содержащие список антибиотиков, которые, согласно лабораторным данным, могли быть эффективными в лечении ТОРС. В их число вошли азитромицин, доксициклин, эритромицин, левофлоксацин, рифампицин и тетрациклин.

Одновременно осуществлялись многочисленные попытки лечения противовирусными (рибавирином внутривенно) и глюкокортикостероидными препаратами. В одном из исследований была показана способность человеческих интерферонов ингибировать репликацию ТОРС-АКВ *in vitro*. На основании результатов исследований был сделан вывод о том, что в комбинации с другими противовирусными препаратами β -интерферон может стать эффективным средством профилактики и лечения ТОРС [28].

В марте 2003 г. врачи Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital (Гонконг) обобщили опыт ведения 31 пациента с вероятным диагнозом ТОРС (диагностику проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ) и выработали протокол его лечения, включавший антибактериальные препараты и антиретровирусную терапию рибавирином и глюкокортикоидами [29].

Стандарты лечения взрослых пациентов с вероятным и подтвержденным диагнозом ТОРС

Антибактериальная терапия:

- левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки внутривенно или внутрь;
- или кларитромицин 500 мг 2 раза в день внутрь + амоксициллин/клавуланат 375 мг 3 раза в день внутрь (детям, беременным, при подозрении на туберкулез).

Глюкокортикоидная и противовирусная терапия

Добавление к антибактериальной терапии комбинации рибавирина и метилпреднизолона осуществляется при наличии следующих условий:

- тотальное или двустороннее поражение легких на рентгенограмме;
- или обширное поражение легких на рентгенограмме и постоянно высокая температура тела в течение 2 дней;
- или клинические, рентгенологические или лабораторные данные, свидетельствующие об ухудшении состояния пациента;
- или насыщение крови кислородом менее 95%.

Метилпреднизолон:

- 1 мг/кг каждые 8 ч (3 мг/кг в сутки) внутривенно – 5 дней;
- затем 1 мг/кг каждые 12 ч (2 мг/кг в сутки) внутривенно – 5 дней.

Затем преднизолон:

- 0,5 мг/кг каждые 12 ч (1 мг/кг в сутки) внутрь – 5 дней;
- затем 0,5 мг/кг каждые 24 ч внутрь – 3 дня;
- затем 0,25 мг/кг каждые 24 ч внутрь – 3 дня.

Рибавирин:

- 400 мг каждые 8 ч (1200 мг/сут), внутривенно – не менее 3 дней (или до улучшения состояния);
- 1200 мг каждые 12 ч (2400 мг/сут), внутрь в течение 7–11 дней.

Пульс-терапия метилпреднизолоном (500 мг каждые 12 ч внутривенно в течение 2 дней, затем стандартная терапия глюкокортикоидами) осуществляется при наличии ≥ 2 признаков из числа следующих:

- прогрессивное ухудшение клинических симптомов;
- прогрессивное ухудшение рентгенологических данных;
- снижение насыщения крови кислородом;
- +
- длительная лимфопения.

ИВЛ назначается при:

- насыщении крови кислородом ниже 96% при минутном объеме дыхания свыше 6 л/мин;
- нарастающей одышке.

К апрелю 2003 г. в Гонконге было выявлено 842 случая ТОРС, 22 (2,60±0,55%) из которых завершились летальным исходом. Развитие эпидемии побудило группу экспертов совместно с департаментом здравоохранения выработать алгоритмы ведения пациентов при подозрении на ТОРС с учетом степени его вероятности: при неподтвержденном и подтвержденном контактах с больными ТОРС (рис. 3, 4).

Меры по контролю за распространением ТОРС

С учетом известных путей передачи инфекции эксперты CDC разработали следующие перечни ограничительных мер для медицинских и общественных учреждений с целью недопущения глобальной эпидемии ТОРС [5].

Для стационарных отделений

- Немедленное оповещение персонала клиники при госпитализации пациента с подозрением на ТОРС.
- Стандартные меры предосторожности (гигиена рук, защита глаз и др.).
- Меры предосторожности при непосредственном контакте с пациентом и его окружением (использование защитных костюмов, перчаток).
- Ограничение воздушно-капельного распространения вируса (создание отрицательного давления в помещении, где находится пациент, по отношению к окружающим помещениям, использование одноразовых респираторов № 95). Все применяемые респираторы должны проходить соответствующий тест-контроль. При отсутствии респираторов № 95 могут применяться хирургические маски.

Для амбулаторных отделений

- Все пациенты, посещающие амбулаторные отделения по поводу острого респираторного заболевания, должны быть опрошены на предмет возможного контакта с больным, подозрительным на ТОРС, или недавнего путешествия в эндемичный район. При подозрении на ТОРС пациенту должна быть предоставлена маска для защиты носа и рта. Пациентов с подозрительными симптомами необходимо выявлять в приемном отделении и изолировать в специализированные помещения.
- Во время нахождения подозрительного пациента на территории амбулаторного отделения всему

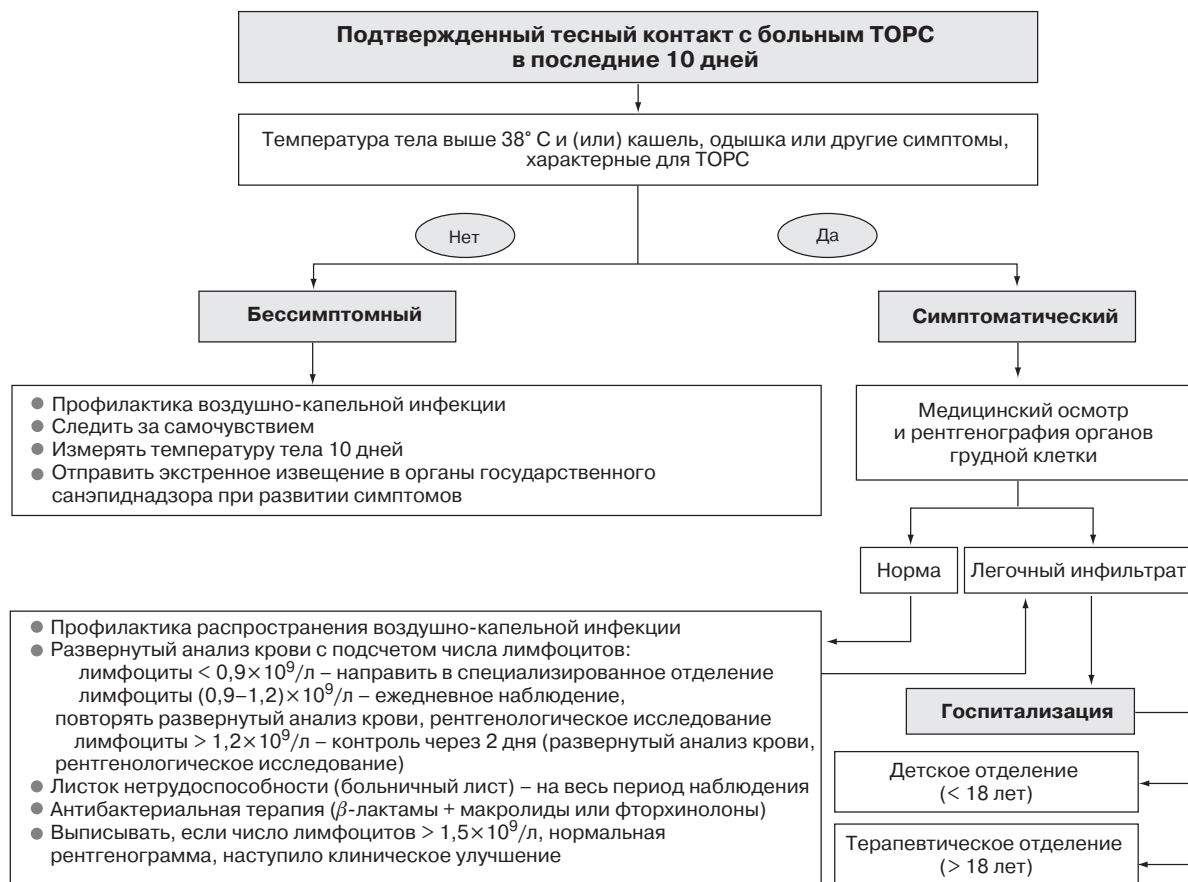


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на ТОРС при подтвержденном контакте с больным ТОРС в последние 10 дней [30]

персоналу следует применять стандартные меры предосторожности, использовать защитные респираторы № 95. При непосредственном контакте с пациентом необходимо работать в защитных костюмах, перчатках и очках.

Для жилых помещений

- При развитии подозрительных симптомов у одного из членов семьи ему или окружающим его людям рекомендуется использовать хирургические маски. Кроме того, всем членам семьи необходимо соблюдать правила гигиены рук, включающие мытье с мылом или обработку спиртосодержащими жидкостями.

Заключение

В редакционной статье, посвященной анализу предпринимаемых мер по контролю за распространением эпидемии ТОРС и опубликованной в мае 2003 г. в «*New England Journal of Medicine*», ее автор, J.L. Gerberding, писал: «Распространение ТОРС представляет собой угрозу мирового мас-

штаба. Если мы окажемся очень удачливыми, эпидемия ТОРС будет взята под контроль, продемонстрирует сезонность или замедлит темпы развития. Если же вирус окажется быстрее научных разработок и предпринимаемых для управления эпидемией мер, мы будем обречены на продолжительную изнурительную борьбу. В любом случае гонка началась. Ставки высоки, и исход предугадать нельзя» [31].

Благодаря реализации исключительно строгих и скрупулезных мер эпидемиологического контроля мировому сообществу удалось добиться первой победы над эпидемией ТОРС. Тем не менее ряд вопросов, касающихся эпидемиологии и патогенеза ТОРС, остается неясным.

1. Каково биологическое происхождение вируса и кто является его окончательным хозяином: человек, дикие или домашние птицы или другие животные?
2. Какая доза вируса достаточна для того, чтобы вызвать заболевание?
3. В чем причина высокой контагиозности вируса?
4. Существует ли бессимптомное носительство?

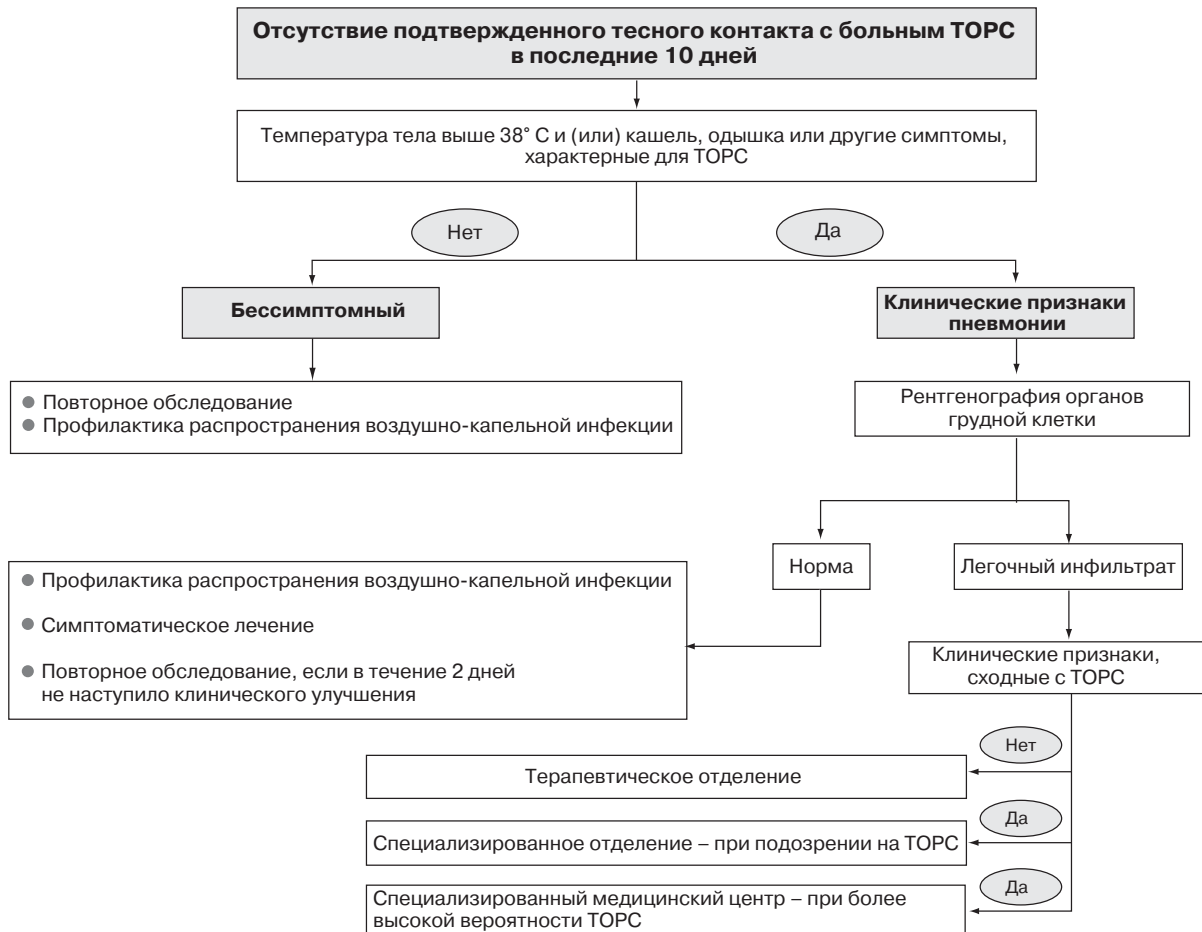


Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на ТОРС при отсутствии подтвержденного контакта с больным ТОРС в последние 10 дней [30]

Если да, то представляют ли опасность для окружающих бессимптомные носители вируса?

5. Возможно ли инфицирование других людей до появления клинических симптомов заболевания (в период продрома) или же после их исчезновения? Возможно ли повторное заражение возбудителем ТОРС?

6. Существуют ли другие (не респираторные) проявления болезни, вызываемой новым коронавирусом?

7. Почему основная масса заболевших – люди среднего возраста, до того совершенно здоровые, с нормальным иммунитетом?

8. Только единичные случаи заболевания отмечались у детей, а ведь детская популяция является наиболее восприимчивой к ОРЗ? Почему у детей ТОРС протекает значительно легче?

9. Почему одни пациенты погибают, несмотря на лечение, а другие выздоравливают и без терапии?

Главные условия для победы над эпидемией

ТОРС очевидны – это создание эффективной вакцины, разработка высокоспецифичных и чувствительных диагностических тестов и прерывание цепочки передачи инфекции. К сожалению, из-за отсутствия вакцины и эффективных диагностических тестов перспектива появления новых случаев заболевания весьма вероятна.

Рост численности населения Земли и увеличение степени интеграции социальной жизни – процессы, характеризующиеся способностью к непрекращающемуся ускорению. Соответственно высокая вероятность возникновения очагов инфекционных болезней будет сохраняться еще длительное время. В реализации программ, ставящих своей целью предотвращение распространения инфекций, важное значение имеют:

а) внедрение в практику точных стандартов выполнения сельскохозяйственных работ и контроль за их реализацией;

б) коррекция мер по санитарному контролю в

сферах экономики, ассоциированных с вероятностью возникновения и распространения инфекционных болезней;

в) повышение эпидемиологической настороженности структур, занимающихся профилактикой распространения инфекционных болезней как внутри государства, так и за его пределами;

з) изменение законодательства, дающего право на реализацию мер, связанных с нарушением гражданских прав при развитии опасной эпидемиологической ситуации, одновременно с этим пропаганда идей ответственной гражданской позиции;

д) популяризация правил личной гигиены, создание условий для их соблюдения.

В связи с этим любой дефект, допущенный при выполнении перечисленных мероприятий, будет сопряжен с опасностью возникновения эпидемий все большего масштаба.

В 1998 г. эксперты ВОЗ предсказывали возможность появления новых и возвращение «старых» инфекций в новом облике. В конце XX века население Земли впервые столкнулось с ВИЧ, болезнью Лайма, геморрагической лихорадкой Эбола, болезнью Крейтцфельда–Якоба. Не исключено, что новые инфекции еще не раз будут поражать человечество.

Литература

- Pomfret J. «In Chinese Village, Few Clues to Illness». Washington Post Foreign Service 2003; Apr 9: Sect A:17.
- Embassy of the People's Republic of China in the United Kingdom of the Great Britain and Northern Ireland: <http://www.chinese-embassy.org.uk>
- National Center for Biotechnology Information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/SARS>
- The Globe and Mail News Agency: <http://www.globeandmail.com/servlet/ArticleNews>
- The Center for Disease Control (CDC) and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/>
- World Health Organization: <http://www.who.int/csr/sars/en/index.html>
- The health information service of VHA Inc: <http://www.laurushealth.com>
- Washington Post Foreign service: <http://www.washingtonpost.com>
- Web MD – National news service: <http://www.webmd.com>
- China Daily Online Edition: <http://www1.chinadaily.com.cn/en/home/index.html>
- People's Daily Online Edition: <http://english.peopledaily.com.cn/>
- Xinhua News Agency: <http://www.xinhuanet.com/english/index.htm>
- Reilley B., Van Herp M., Sermand D., Dentico N. SARS and Carlo Urbani. N Engl J Med 2003; 348:1951-2.
- http://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/en/
- Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., et al. A Novel *Coronavirus* Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003;348:1953-66.
- Drosten C., Gunther S., Preiser W., et al. Identification of a Novel *Coronavirus* in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003;348:1967-76.
- Folz R.J., Elkordy M.A. *Coronavirus* pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. Chest 1999;115:901-5.
- Lai M. M.C., Holmes K.V. In: Knipe D.M., Howley P.M., editors. Fields Virology. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. Ch. 35.
- Enjuanes L. In: van Regenmortel M.H.V., Fauquet C.M., Bishop D.H.L., Carstens E.B., Estes M.K., Lemon S.M., Mayo M.A., McGeoch D.J., Pringle C.R., Wickner R.B., editors. Virus Taxonomy. New York: Academic Press; 2000. p. 835-49.
- Holmes K.V. In: Knipe D.M., Howley P.M., editors. Fields Virology. 4th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. Ch.36.
- Rota P.A., Oberste S.M., Monroe S.S., et al. Characterization of a Novel *Coronavirus* Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. Science 2003; 300(5624): 1394-9.
- Holmes K.V. SARS-Associated *Coronavirus*. N Engl J Med 2003;348:1948-51.
- <http://www.who.int/csr/sarsarchive>
- Peiris J.S.M., Chu C.M., Cheng V.C.C., et al., and members of the HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of *coronavirus*-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet 2003;361:1767.
- Liu Z.Y., Li T.S., Wang Z., et al. Clinical features and therapy of 106 cases of severe acute respiratory syndrome. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2003;42:373-7 (abs).
- Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. Emerg Infect Dis [serial online] 2003 Jun [date cited]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
- Hon K.L.E., Leung C.W., Cheng W.T.F., et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. Lancet 2003 (<http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>)
- Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G., et al. Treatment of SARS with human interferons. Lancet 2003;362:293-4.
- So L.K., Lau A.C., Yam L.Y., et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003;361(9369):1615-7.
- Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet 2003;361(9366):1313-5.
- Gerberding J.L. Faster ... but fast enough? Responding to the epidemic of severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 2003;348:2030-1.

УДК 579.843.93.083

Род *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*): клиническое значение, идентификация, чувствительность к антибиотикам

Л.Г. Боронина, М.П. Кукушкина, К.В. Крутова, С.М. Блинова

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Россия
Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

В группу неферментирующих грамотрицательных бактерий наряду с такими известными патогенами человека, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., входят микроорганизмы рода *Chryseobacterium* (ранее – *Flavobacterium*). Хризеобактерии широко распространены в окружающей среде, нередко контаминируют предметы и поверхности в стационаре лечебно-профилактического учреждения и могут быть источником инфекции для госпитализированных пациентов.

Наибольшее клиническое значение имеет *Chryseobacterium meningosepticum*, которая может вызывать развитие инфекций, чаще нозокомиальных, преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов. Основные клинически значимые формы инфекции, вызванные *C. meningosepticum*, – менингит и бактериемия у новорожденных, особенно недоношенных детей, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также нозокомиальная пневмония. У взрослых наиболее частой формой ин-

фекции, вызванной хризеобактериями, является пневмония, как правило, связанная с проведением искусственной вентиляции легких.

Chryseobacterium spp. обладают природной устойчивостью ко многим антимикробным препаратам, применяемым для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, – аминогликозидам, β -лактамам, тетрациклином, хлорамфениколу, однако чувствительны к таким антибиотикам, как ванкомицин, рифампицин, клиндамицин, а во многих случаях и к ко-тримоксазолу. Препаратами выбора для эмпирической терапии клинически значимых инфекций, вызванных хризеобактериями, следует считать комбинации рифампицина с ванкомицином или триметопримом/сульфаметоксазолом, а также монотерапию фторхинолонами.

Ключевые слова: неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Chryseobacterium*, *Flavobacterium*, *C. meningosepticum*, нозокомиальные инфекции, антибиотикорезистентность, новорожденные, менингит, бактериемия.

Chryseobacterium (*Flavobacterium*) spp.: Clinical Significance, Identification, Antimicrobial Susceptibility

L.G. Boronina, M.P. Kukushkina, K.V. Krutova, S.M. Blinova

Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia
Region Children's Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia

Along with known human pathogens, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.,

Burkholderia spp., group of non-fermentative Gram-negative rods includes gender *Chryseobacterium* (former *Flavobacterium*). *Chryseobacterium* are ubiquitous microorganisms, which may contaminate hospital environment and be a source of infection for hospitalized patients.

Контактный адрес:
Любовь Григорьевна Боронина
Эл почта: odkb1@mail.ru

Of the *Chryseobacterium* species, *C. meningosepticum* is the most important human pathogen, which may cause infections (primarily nosocomial), especially in immunocompromised patients. The main clinically significant types of infection, caused by *C. meningosepticum* are neonatal meningitis and bacteremia, especially in premature infants in the intensive care units, and nosocomial pneumonia. The most common presentation of *Chryseobacterium* spp. infection in adults is pneumonia, which is usually associated with mechanical ventilation.

Chryseobacterium spp. are usually resistant to most antimicrobials, used for treatment of infec-

tions, caused by Gram-negative microorganisms, – aminoglycosides, β -lactams, tetracyclines, chloramphenicol, but susceptible to such antimicrobials, as vancomycin, rifampicin, clindamycin, and in many cases to trimethoprim/sulfamethoxazole. Initial regimens for the treatment of clinically significant *Chryseobacterium* spp. infections include rifampicin in combination with vancomycin or trimethoprim/sulfamethoxazole, a fluoroquinolone.

Key words: non-fermentative Gram-negative rods, *Chryseobacterium*, *Flavobacterium*, *C. meningosepticum*, antimicrobial resistance, neonates, meningitis, bacteremia.

Введение

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) имеют важное значение в этиологии инфекций человека, особенно нозокомиальных. Общее свойство представителей данной группы микроорганизмов – неспособность к ферментации глюкозы в анаэробных условиях.

Наряду с общеизвестными патогенами человека, такими, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., в группу НГОБ входят бактерии рода *Chryseobacterium* (ранее – *Flavobacterium*). Некоторые из них, в частности *Chryseobacterium meningosepticum*, в отдельных случаях способны вызывать развитие клинически значимых инфекций у человека. Однако в российской медицинской литературе крайне недостаточно информации о значении этой группы бактерий.

Общая характеристика бактерий рода *Chryseobacterium*

В соответствии с пересмотренной таксономической классификацией семейства *Flavobacteriaceae* [1, 2] многие виды рода *Flavobacterium* отнесены к другим родам (табл. 1).

Так, два наиболее часто выделяемых из клинического материала вида *F. meningosepticum* и *F. indologenes*, а также *F. balustinum*, *F. gleum*, *F. indol-*

theticum, *F. scophthalmum* теперь принадлежат роду *Chryseobacterium*. *Flavobacterium odoratum*, практически не имеющая клинического значения, перемещена в новый род *Myroides* и подразделяется на 2 вида: *M. odoratus* и *M. odoratimimus*. В отдельный род выделена *Flavobacterium breve*, которая названа *Empedobacter brevis*. Остальные 10 видов флавобактерий, составляющие собственно род *Flavobacterium*, являются индолотрицательными микроорганизмами, не обнаруживаемыми в клинических образцах [1].

Как указывалось, *Chryseobacterium* spp. относятся к группе НГОБ. Они представляют собой грамотрицательные аэробы, неподвижны, каталазо- и оксидазооположительны (табл. 2). В окрашенных по Граму мазках могут иметь вид длинных, тонких и немного изогнутых палочек.

Все штаммы *Chryseobacterium* spp. гидролизуют желатин и эскулин. Результаты некоторых биохимических тестов (например, тест на ДНКазу, уреазу, гидролиз крахмала) могут варьировать и зависеть от выбора питательной среды, химических реактивов и длительности инкубации [5].

Все штаммы *Chryseobacterium* spp. дают положительную реакцию на индол. Однако часто реакция бывает слабовыраженной, в связи с чем для ее проведения следует использовать метод Эрлиха как наиболее чувствительный [6].

Микроорганизмы рода *Chryseobacterium* хорошо растут на простых питательных средах, кровяном и шоколадном агаре, образуя колонии уже в течение 24 ч. Оптимальная температура инкубации – 35–37°C. Значительно медленнее *Chryseobacterium* spp. растут на агаре МакКонки. В некоторых случаях рост отсутствует вообще [2].

Таблица 1. Таксономическая классификация семейства *Flavobacteriaceae*

Старое название [3]	Новое название [1, 2]
<i>Flavobacterium gleum</i>	<i>Chryseobacterium gleum</i>
<i>Flavobacterium indologenes</i>	<i>Chryseobacterium indologenes</i>
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>
<i>Flavobacterium odoratum</i>	<i>Myroides odoratus</i> , <i>Myroides odoratimimus</i>
<i>Flavobacterium breve</i>	<i>Empedobacter brevis</i>

Таблица 2. Основные дифференциально-диагностические свойства бактерий, ранее входивших в род *Flavobacterium* [2, 4]

Свойства	<i>Empedobacter brevis</i>	<i>Chryseobacterium gleum</i>	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	<i>Myroides odoratus</i>	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>
Оксидаза*	+	+	+	+	+
Подвижность	–	–	–	–	–
Индол	+	+	+	–	+
Наличие пигмента флексирубина (нерастворимый)	+	+	+	НД	–
Наличие желтого пигмента	Бледный	Яркий	Яркий	V	+
					(незначительный)
β -Галактозидаза (ONPG)	–	V	V	–	+
Редукция нитратов до нитритов	–	V	V	–	–
Желатиназа	+	+	+	+	+
Гидролиз крахмала	–	+	+	–	–
Гидролиз эскулина	–	+	+	–	+
Уреаза	–	V	V	+	V
Кислота из:					
лактозы	–	–	–	–	V
маннита	–	–	–	–	V
мальтозы	+	+	+	–	+
сахарозы	–	V	V	–	–
ксилозы	–	V	V	–	–
глицерина	–	V	V	–	V
арабинозы	–	V	V	–	–
Рост при температуре 42°C	–	V	V	–	V
Рост на среде МакКонки	Нет данных	V	V	V	V

Примечание: «+» – 90% и более штаммов дают положительный результат, «–» – 90% и более штаммов дают отрицательный результат, V – тест вариабельный.

* Лучше использовать метод Ковача, так как *C. meningosepticum* в тесте по Эрлиху может давать отрицательный результат.

При росте на питательных средах *Chryseobacterium* spp. образуют желтый или оранжевый пигмент различной интенсивности. Колонии *C. meningosepticum* крупные (диаметром 1–2 мм), с гладкой поверхностью, чаще имеют бледно-желтую окраску, что обусловлено слабым пигментообразованием. Колонии *C. indologenes*, напротив, насыщенного темно-желтого цвета, что связано с синтезом водонерастворимого пигмента флексирубина.

Клиническое значение *Chryseobacterium* spp.

Микроорганизмы рода *Chryseobacterium* широко распространены в окружающей среде и обнаруживаются в почве, воде, различных пищевых продуктах (сырое мясо, молоко). Хризеобактерии могут обитать в городской системе водоснабжения, несмотря на адекватное хлорирование воды. В стационарах лечебно-профилактических учреждений они контаминируют различные объекты и поверхности. Часто это наблюдается в тех отделениях и палатах, где находятся пациенты, из клинического материала которых также выделяются *Chryseobacterium* spp. В таких ситуациях следует иметь в

виду, что объекты окружающей среды могут быть источниками инфекции для госпитализированных пациентов.

Повторное выделение хризеобактерий с медицинского оборудования, инструментов, из растворов и других объектов, особенно используемых у нескольких больных, может свидетельствовать о возможности распространения данного возбудителя в стационаре и возникновении нозокомиальных микровспышек инфекций, вызванных этими микроорганизмами.

Chryseobacterium spp., как и большинство других НГОБ, обладают низкой вирулентностью. Присутствие их в клиническом материале, как правило, представляет собой колонизацию, а не инфекцию [7, 8].

Часто хризеобактерии выделяются из клинического материала в ассоциации с другими микроорганизмами. Это, в свою очередь, создает трудности при решении вопроса о необходимости дальнейшего тестирования культур и определения чувствительности их к антибиотикам. В таком случае значимость обнаружения *Chryseobacterium* spp. в клинических образцах должна определяться индивиду-

ально в каждом случае, принимая во внимание состояние пациента, наличие симптомов инфекции, источник и характер материала, из которого выделен данный микроорганизм.

Безусловное клиническое значение имеет выделение чистой культуры *Chryseobacterium* spp. из стерильных в норме тканей, биологических жидкостей организма (кровь, ликвор) и полостей. Кроме того, клиническое значение имеет повторное обнаружение хризеобактерий в высокой концентрации в другом клиническом материале (например, мокроте) при отсутствии в нем более вирулентных микроорганизмов, у пациентов с нозокомиальными инфекциями на фоне действия предрасполагающих факторов. В то же время рост *Chryseobacterium* spp., выделенной из материала, полученного путем эндотрахеальной аспирации от пациента без клинических признаков пневмонии, не имеет диагностической ценности [2].

Из всех известных представителей рода *Chryseobacterium* наибольшее клиническое значение имеет *C. meningosepticum* [9].

C. meningosepticum, как и другие хризеобактерии, является «классическим» оппортунистическим микроорганизмом, то есть вызывает развитие клинически манифестных инфекций при значительном снижении иммунологической реактивности организма.

Одна из наиболее частых клинических форм инфекции, вызванная *C. meningosepticum*, – менингит, развивающийся у новорожденных, преимущественно у недоношенных детей, в первые 2 нед жизни [9–11]. В литературе неоднократно описаны нозокомиальные вспышки менингита, вызванного *C. meningosepticum* у новорожденных, находящихся, в частности, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [12, 13].

Факторами риска инфицирования новорожденных *Chryseobacterium* spp. являются: длительное госпитальное лечение, пребывание в кювезе, где создаются благоприятные условия для существования этого микроорганизма (оптимальная температура и высокая влажность), инвазивные манипуляции, использование дыхательной аппаратуры, сосудистых катетеров, дренажей, нарушающих целостность кожи и слизистых оболочек, предшествующая терапия антибиотиками, неактивными в отношении хризеобактерий.

Групповые случаи менингита, вызванного этим возбудителем, связаны с различными резервуарами хризеобактерий в стационаре, в том числе контаминированным физиологическим раствором для промывания глаз и другими растворами (антисептиков, для зондового питания), дыхательной аппаратурой, сосудистыми катетерами [12–15].

Клиническая картина менингита, вызванного *C. meningosepticum*, не отличается от таковой бактериальных менингитов другой этиологии [16, 17]. Заболевание у новорожденных протекает тяжело и более чем в половине (до 57%) случаев заканчивается летальным исходом [9]. У 60–70% больных отмечается связь менингита, вызванного хризеобактериями, с гидроцефалией. У многих детей, перенесших менингит, в последующем наблюдаются выраженные остаточные изменения функции нервной системы и задержка нервно-психического развития.

C. meningosepticum также может вызывать у новорожденных сепсис и пневмонию [9, 13, 18]. Первичным местом локализации возбудителя обычно являются дыхательные пути. В большинстве случаев связано это с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). В грудном возрасте и у старших детей в структуре заболеваемости инфекциями, вызванными *C. meningosepticum*, нозокомиальная пневмония занимает первое место, составляя до 40% всех случаев [9].

У взрослых *C. meningosepticum* вызывает клинически манифестные инфекции значительно реже, чем у новорожденных. Чаще эти инфекции являются нозокомиальными и развиваются у иммунокомпromетированных пациентов, преимущественно пожилого возраста [10, 19].

У взрослых наиболее частой локализацией инфекции, вызванной *C. meningosepticum*, являются дыхательные пути [7, 20]. Описаны вспышки нозокомиальной пневмонии у взрослых пациентов в ОРИТ, связанные с контаминацией возбудителем дыхательного контура аппарата ИВЛ, лекарственных аэрозолей и растворов [9, 21].

Резервуарами хризеобактерий в стационаре также могут быть флаконы для растворов, водопроводные фильтры, препараты для зондового питания, сосудистые катетеры и растворы для их промывания, датчики для измерения артериального давления [8, 9, 19, 22]. В то же время показано, что при возникновении нозокомиальных вспышек пневмонии, вызванной *C. meningosepticum*, у большинства вовлеченных в них пациентов наблюдается всего лишь колонизация дыхательных путей без последующего развития инфекции [7].

Вторая наиболее распространенная у взрослых форма инфекции, вызванная *C. meningosepticum*, – бактериемия [8]. Бактериемия, вызванная этим возбудителем, может быть транзиторной, при этом признаки системной инфекции исчезают без назначения специфической терапии [2, 7]. Крайне редко у госпитализированных взрослых пациентов *C. meningosepticum* может вызывать эндокардит (особенно у больных с протезированными клапа-

нами), целлюлит, раневые, интраабдоминальные инфекции, эндофтальмит, синусит и бронхит [9].

Несмотря на то что *C. meningosepticum* в большинстве случаев является нозокомиальным патогеном, вызывающим инфекции у иммунокомпрометированных пациентов, имеются единичные сообщения о случаях целлюлита, артрита, внебольничной инфекции нижних дыхательных путей и бактериемии, вызванных этим микроорганизмом, у практически здоровых взрослых и детей [23–26].

Из всех видов хризеобактерий наиболее часто выделяется *C. indologenes*, которая, однако, крайне редко играет этиологическую роль в развитии инфекций у человека [2]. Тем не менее с середины 90-х годов XX в. в мире стали регистрироваться случаи нозокомиальной бактериемии, вызванной *C. indologenes*, связанные с использованием постоянных сосудистых катетеров, а также инфекций кровотока у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, нейтропеническая лихорадка) [27, 28].

Чувствительность *Chryseobacterium* spp. к антимикробным препаратам

Выбор эмпирической антибактериальной терапии для лечения инфекций, вызванных *Chryseobacterium* spp., представляет значительные трудности. В то же время назначение неадекватной этиотропной терапии приводит к увеличению летальности [12].

По литературным данным, микроорганизмы рода *Chryseobacterium* обладают природной устойчивостью ко многим антимикробным препаратам, применяемым для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями: аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, тетрациклину, хлорамфениколу [8, 12, 29].

Многие представители *Chryseobacterium* spp. продуцируют хромосомные β -лактамазы, относящиеся к молекулярному классу В (подкласс В1) [29, 30]. Эти ферменты (металло- β -лактамазы) и обеспечивают данному микроорганизму резистентность к подавляющему большинству β -лактаманых антибиотиков, включая карбапенемы и азтреонам.

У *C. meningosepticum* описано как минимум 2 гена, кодирующих карбапенемазы, – *BlaB* и *GOB-1*, которые характеризуются неоднородностью и встречаются в различных комбинациях у разных штаммов [31]. Установлено, что *C. meningosepticum* продуцирует β -лактамазы расширенного спектра (СМЕ-1 и СМЕ-2), относящиеся к молекулярному классу А и функциональной группе 2be [32].

Таким образом, *Chryseobacterium* spp. представляют собой широко распространенный природный резервуар генов, кодирующих β -лактамазы, что мо-

жет иметь большое клиническое значение при распространении этих ферментов среди других грамотрицательных аэробов, являющихся патогенами человека. Более того, металло- β -лактамазы, продуцируемые *C. meningosepticum*, способны гидролизовать ингибиторы сериновых β -лактамаз, включая сульбактам и тазобактам [30].

В то же время *Chryseobacterium* spp., как ни парадоксально, чувствительны к антибиотикам, традиционно используемым для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами: ванкомицину, рифампицину, клиндамицину [2, 8, 9]. Фторхинолоны в большинстве случаев также активны *in vitro* в отношении хризеобактерий [8, 29].

Чувствительность различных штаммов *Chryseobacterium* spp. к доксициклину и триметоприму/сульфаметоксазолу значительно варьирует [7]. Высокой активностью в отношении большинства штаммов хризеобактерий обладает рифампицин, поэтому он успешно используется для лечения инфекций, вызванных *Chryseobacterium* spp. [12, 16, 33].

В некоторых работах продемонстрирована хорошая эффективность использования ванкомицина в виде монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками, например с рифампицином, при тяжелом клиническом течении инфекций, вызванных *C. meningosepticum*, в частности менингитов у новорожденных [8, 16, 33]. Однако данные о его эффективности при лечении этих инфекций остаются противоречивыми.

В нескольких исследованиях эффективности терапии менингита, вызванного хризеобактериями, минимальная подавляющая концентрация (МПК) ванкомицина составила 8–12 мг/л, что свидетельствует о чувствительности возбудителя к препарату. В то же время в 1997 г. две группы исследователей сообщили о выделении штаммов *Chryseobacterium* spp. с МПК ванкомицина от 16 до > 64 мг/л, поставив тем самым вопрос о целесообразности использования ванкомицина для лечения этих инфекций [9, 29].

Все штаммы *C. indologenes* резистентны к цефазолину, цефотаксиму, цефтриаксону, азтреонаму, аминогликозидам, эритромицину, клиндамицину, ванкомицину и тейкопланину [27, 34]. В то же время чувствительность *C. indologenes* к пиперациллину, цефоперазону, цефтазидиму, имипенему, фторхинолонам, триметоприму/сульфаметоксазолу значительно варьирует у различных штаммов, что требует определения чувствительности к антибиотикам в каждом конкретном случае [27, 34]. В то же время существуют определенные трудности, связанные с определением чувствительности *Chryseobacterium* spp. к антимикробным препаратам.

В о - п е р в ы х, до настоящего времени *Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам* (NCCLS) не разработаны специфические критерии интерпретации результатов исследования чувствительности хризеобактерий к антибиотикам. Для этой цели используют критерии, разработанные для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [35].

В о - в т о р ы х, во многих исследованиях показано, что результаты определения чувствительности *Chryseobacterium* spp. дискодиффузионным методом и с помощью Е-тестов не коррелируют с результатами, полученными при исследовании методом микроразведений в бульоне [29, 36]. Метод Е-тестов может быть использован в качестве альтернативы стандартному методу разведений в агаре, но только для определения чувствительности к цефотаксиму, цефтазидиму, амикацину, офлоксацину и цiproфлоксацину [37].

Учитывая изложенное, можно сделать вывод, что пока не разработан оптимальный режим антибактериальной терапии инфекций, вызванных *C. meningosepticum*. Выбор антибиотика должен основываться на результатах исследования чувствительности выделенного в каждом конкретном случае штамма возбудителя. В качестве наиболее надежного диагностического метода должны использоваться методы разведений на среде Мюллера – Хинтона [30].

На основании имеющихся в литературе данных, стартовыми режимами терапии инфекций, вызванных *Chryseobacterium* spp., следует считать комбинации рифампицина с ванкомицином или триметопримом/сульфаметоксазолом и монотерапию фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин и др.) [9, 34].

Собственные наблюдения

С июля 1998 по июль 2001 г. нами проведено микробиологическое исследование 482 образцов ликвора, взятых у детей в возрасте от 1 сут до 1 года, лечившихся в реанимационном и хирургическом отделениях и отделениях патологии новорожденных Екатеринбурга с диагнозами сепсиса, менингита и менингоэнцефалита. У всех детей имела сопутствующая патология: респираторный дистресс-синдром, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, недоношенность различной степени.

Культивирование бактерий, их идентификацию и тестирование на чувствительность к антибиотикам проводили на автоматическом анализаторе «Vital» и полуавтоматической системе идентификации культур и определения чувствительности к антибиотикам «ATB-Expression» (bioMerieux, Франция).

Положительные результаты посева ликвора получены у 142 детей. У 16 (11,3%) из них в качестве причинного микроорганизма выделены штаммы *C. meningosepticum*; у 5 детей возбудитель выделялся в нескольких последовательных образцах, взятых с различным интервалом.

Всего с июля по декабрь 1998 г. выделено 8 штаммов *C. meningosepticum* от 4 детей, в 1999 г. – 4 штамма от 2 детей, в 2000 г. – 10 штаммов от 6 детей, в 2001 г. (с января по июль) – 9 штаммов от 4 детей. У одного ребенка в 2001 г. данный возбудитель выделялся на протяжении более 1 мес.

Чувствительность к антибиотикам исследована у 7 штаммов *C. meningosepticum*, выделенных у 7 детей (табл. 3).

Все 7 штаммов оказались чувствительными к пиперациллину (100%), пиперациллину/тазобактаму (100%) и ко-тримоксазолу (100%). Из аминокликозидов только к амикацину были чувствительны штаммы, выделенные у 5 детей. Штаммы с промежуточной резистентностью к амоксициллину/клавуланату выделены у 6 из 7 детей, к цiproфлоксацину – у 2 из 7. К другим протестированным антибиотикам (тикарциллину, цефазолину, цефтазидиму, имипенему, азтреонаму и гентамицину) выделенные штаммы хризеобактерий оказались устойчивыми. Для 2 штаммов была также определена чувствительность к ванкомицину, тейкоплакину и рифампицину. Оба штамма оказались чувствительными к указанным антибиотикам.

Частота бактериемии, вызванной *Chryseobacterium* spp., у детей первого года жизни, находившихся в ОРИТ, была значительно ниже, чем частота менингитов, обусловленных этим возбудителем. Так, в 1998 г. зарегистрированы 3 случая бактериемии, в 1999 г. – 3, в 2000 г. – 11, в 2001 г. – 3.

Штаммы *C. meningosepticum* также часто выделялись из мокроты у детей, находившихся на ИВЛ. В 1998 г. был выделен 121 штамм, в 1999 г. – 88, в 2000 г. – 126, в 2001 г. – 114. У большинства детей этот микроорганизм обнаруживался в нескольких последовательно взятых образцах аспирата. У части детей он выделялся одновременно из мокроты и крови или (и) ликвора.

При культуральном исследовании объектов внешней среды, проведенном по эпидемиологическим показаниям в отделениях, где находились дети с инфекциями, вызванными *Chryseobacterium* spp., была установлена контаминация канюли аппарата ИВЛ.

Заключение

Chryseobacterium spp. являются повсеместно распространенными микроорганизмами, обнаружива-

Таблица 3. Результаты исследования чувствительности к антибиотикам штаммов *C. meningosepticum*, выделенных в Областной детской клинической больнице № 1 Екатеринбурга

Антибиотик	У., 2 мес, 1998 г.	Н., 1 мес, 1998 г.	Ч., 11 сут, 1999 г.	Б., 17 сут, 1999 г.	Л., 16 сут, 2000 г.	И., 1 сут, 2000 г.	М., 1,5 мес, 2001 г.
Амоксициллин/клавуланат	I	I	I	I	R	I	I
Тикарциллин	R	R	R	R	R	R	R
Пиперациллин	S	S	S	S	R	S	S
Пиперациллин/тазобактам	S	S	S	S	R	S	S
Цефазолин	R	R	R	R	R	R	R
Цефтазидим	R	R	R	R	R	R	R
Имипенем	R	R	R	R	R	R	R
Азтреонам	R	R	R	R	R	R	R
Амикацин	R	S	S	S	S	I	S
Гентамицин	R	R	R	R	R	R	R
Ципрофлоксацин	I	I	S	S	S	S	S
Ко-тримоксазол	S	S	S	S	S	S	S

Примечание: R – резистентный, I – умеренно резистентный, S – чувствительный.

емыми, в частности, в окружающей среде стационаров лечебно-профилактических учреждений.

Некоторые хризеобактерии, главным образом *C. meningosepticum*, относятся к оппортунистическим патогенам человека и могут вызывать развитие тяжелых, преимущественно нозокомиальных, инфекций у новорожденных и иммунокомпрометированных пациентов. Лечение их представляет определенные трудности в связи с высокой природной устойчивостью *Chryseobacterium* spp. к большинству антимикробных препаратов, традиционно используемых для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями.

В связи с этим практические врачи должны знать о возможности участия хризеобактерий в качестве этиологического фактора в развитии инфек-

ций у человека и иметь данные об их чувствительности к антибиотикам. Это позволит назначать адекватную терапию таким пациентам.

Клинические микробиологические лаборатории, в свою очередь, должны быть готовы и иметь возможность идентифицировать *Chryseobacterium* spp., выделяемых у больных, и при необходимости в определенных клинических ситуациях исследовать их чувствительность к антибиотикам.

Учитывая возможность контаминации окружающих объектов и поверхностей в стационаре и возникновения нозокомиальных вспышек инфекций, вызванных *Chryseobacterium* spp., следует соблюдать стандартные меры предосторожности и принципы инфекционного контроля в целях профилактики распространения этого возбудителя.

Литература

- Bernardet J.F., Segers P., Vancanneyt M., et al. Cutting a Gordian knot: emended classification and description of the genus *Flavobacterium*, emended description of the family *Flavobacteriaceae*, and proposal of *Flavobacterium hydatis*, nom. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1996;46:128-48.
- Schreckenberger P.C., von Gravenitz A. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Methylobacterium*, and other nonfermentative Gram-negative rods. In: Murray P.R., editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: ASM Press; 1999. p. 552-4.
- Genus *Flavobacterium*. In: Holt J.G., Krieg N.R., Sneath P.H.A., Staley J.T., Williams S.T., editors. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 353-61.
- Flavobacterium*. In: Barrow G.I., Feltham R.K.A., editors. *Gowan and Steel's Manual for the identification of medical bacteria*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1993. p. 116-7.
- Pickett M.J. Methods for identification of flavobacteria. *J Clin Microbiol* 1989;27:2309-15.
- Боронина Л.Г., Мамаев И.Л., Кукушкина М.П. и др. Антибиотикорезистентность бактерий, вызывающих инфекции новорожденных, в реанимационных отделениях. Сборник «Интенсивная терапия в педиатрии». Екатеринбург; 1999. с. 7-9.
- Steinberg J.P., Del Rio C. Other Gram-negative bacilli. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2466-7.
- Liu C.E., Wong W.W., Yang S.P., et al. *Flavobacterium meningosepticum* bacteremia: an analysis of 16 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1999;62:125-32.
- Bloch K.C., Nadarajah R., Jacobs R. *Chryseobacterium*

- meningosepticum*: an emerging pathogen among immunocompromised adults. Report of 6 cases and literature review. *Medicine* 1997;76:30-41.
10. Chiu C.H., Waddington M., Greenberg D., et al. Atypical *Chryseobacterium meningosepticum* and meningitis and sepsis in newborns and the immunocompromised, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2000;6:481-6.
 11. Chang Chien H.Y., Chiu N.C., Li W.C., Huang F.Y. Characteristics of neonatal bacterial meningitis in a teaching hospital in Taiwan from 1984–1997. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:100-4.
 12. Tekerekoglu M.S., Durmaz R., Ayan M., et al. Analysis of an outbreak due to *Chryseobacterium meningosepticum* in a neonatal intensive care unit. *New Microbiol* 2003;26:57-63.
 13. Hoque S.N., Graham J., Kaufmann M.E., Tabaqchali S. *Chryseobacterium meningosepticum* outbreak associated with colonization of water taps in neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;47:188-92.
 14. Bruun B., Jensen E.T., Lundstrom K., et al. *Flavobacterium meningosepticum* infection in a neonatal ward. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:509-14.
 15. Abrahamsen T.G., Finne P.H., Lingaas E. *Flavobacterium meningosepticum* in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:51-5.
 16. Tizer K., Cervia J., Dunn A., Stavola J., Noel G. Successful combination of vancomycin and rifampin therapy in a newborn with community-acquired *Flavobacterium meningosepticum* neonatal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:916-7.
 17. Lin C.H., Hunag F.Y. Clinical observation of neonatal meningitis caused by *F. meningosepticum*. *Acta Paediatr Sinica* 1991;31:171-6.
 18. Springer S.C., Johnson G.M. *Flavobacterium meningosepticum* sepsis in an infant with a diarrheal prodrome. *South Med J* 1999;92:225-7.
 19. Lim L.C., Low J.A., Chan K.M. *Chryseobacterium meningosepticum* (*Flavobacterium meningosepticum*) – a report of five cases in a local hospital. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28:858-60.
 20. Shivananda P.G. An unusual case of *Flavobacterium meningosepticum* pneumonia in an immunocompromised patient. *Indian J Pathol Microbiol* 1999;42:491-2.
 21. Pokrywka M., Viazanko K., Medvick J., et al. A *Flavobacterium meningosepticum* outbreak among intensive care patients. *Am J Infect Control* 1993;21:139-45.
 22. Yannelli B., Koj I.G., Cunha B.A. *Chryseobacterium meningosepticum* bacteremia secondary to central intravenous line-related infection. *Am J Infect Control* 1999;27:533-5.
 23. Ashdown L.R., Previtera S. Community acquired *Flavobacterium meningosepticum* pneumonia and septicaemia. *Med J Aust* 1992;156:69-70.
 24. Sundin D., Gold B.D., Berkowitz F.E., et al. Community-acquired *Flavobacterium meningosepticum* meningitis, pneumonia, and septicemia in a normal infant. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:73-6.
 25. Gunnarsson G., Baldursson H., Hilmarsdottir I. Septic arthritis caused by *Chryseobacterium meningosepticum* in an immunocompetent male. *Scand J Infect Dis* 2002;34:299-300.
 26. Sztajn bok J., Troster E.J. Community-acquired *Chryseobacterium meningosepticum* pneumonia and sepsis in a previously healthy child. *J infect* 1998;37:310-2.
 27. Hsueh P.R., Teng L.J., Ho S.W., et al. Clinical and microbiological characteristics of *Flavobacterium indologenes* infections associated with indwelling devices. *J Clin Microbiol* 1996;34:1908-13.
 28. Hsueh P.R., Teng L.J., Yang P.C., et al. Increasing incidence of nosocomial *Chryseobacterium indologenes* infections in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:568-74.
 29. Fraser S.L., Jorgensen J.H. Reappraisal of the antimicrobial susceptibilities of *Chryseobacterium* and *Flavobacterium* species and methods for reliable susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2738-41.
 30. Vessilier S., Docquier J.D., Rival S., et al. Overproduction and biochemical characterization of the *Chryseobacterium meningosepticum* BlaB metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1921-7.
 31. Bellais S., Aubert D., Naas T., Nordmann P. Molecular and biochemical heterogeneity of class B carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in *Chryseobacterium meningosepticum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1878-86.
 32. Bellais S., Poirel L., Naas T., et al. Genetic-biochemical analysis and distribution of the Ambler class A beta-lactamase CME-2, responsible for extended-spectrum cephalosporin resistance in *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1-9.
 33. Di Pentima M.C., Mason E.O., Kaplan S.L. *In vitro* antibiotic synergy against *Flavobacterium meningosepticum*: implications for therapeutic options. *Clin Infect Dis* 1998;26:1169-76.
 34. Spangler S.K., Visalli M.A., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Susceptibilities of non-*Pseudomonas aeruginosa* gram-negative nonfermentative rods to ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, d-ofloxacin, sparfloxacin, cef-tazidime, piperacillin, piperacillin-tazobactam, trimethoprim-sulfamethoxazole, and imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:772-5.
 35. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. NCCLS Document M100-S4 2002;22(1).
 36. Chang J.C., Hsueh P.R., Wu J.J., et al. Antimicrobial susceptibility of flavobacteria as determined by agar dilution and disk diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1301-6.
 37. Hsueh P.R., Chang J.C., Teng L.J., et al. Comparison of E-test and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of *Flavobacterium* isolates. *J Clin Microbiol* 1997;35:1021-3.

УДК 579.869.1:579.25

Типирование *Listeria monocytogenes* на основе полиморфизма генов факторов патогенности

Т.И. Карпова¹, Т.Е. Фирсова², Л.В. Родина³, В.М. Котляров²,
И.С. Тартаковский¹, С.А. Ермолаева¹

¹ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной вирусологии и микробиологии РАСХН, Покров, Россия

³ Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора г. Москвы, Россия

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), комбинированной с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПЦР–ПДРФ), показано существование штаммоспецифического полиморфизма участка хромосомы *Listeria monocytogenes*, который содержит гены *prfA* и *plcA*, кодирующие факторы патогенности. Полученные данные подтверждают наличие в виде *L. monocytogenes* по крайней мере двух филогенетических линий, существование которых предполагалось рядом авторов на осно-

вании анализа последовательностей других участков генома [1, 4]. Показано преобладание определенного ПЦР–ПДРФ спектра в зависимости от источника выделения штамма (клиника, продукты питания). Установлено также, что штаммы с существенными изменениями в исследуемой области (уменьшение размера фрагмента ПЦР по сравнению с ожидаемым или полное его отсутствие) являются неvirulentными.

Ключевые слова: *Listeria monocytogenes*, полимеразная цепная реакция, рестрикционный анализ.

Typing of *Listeria monocytogenes* on the Basis of Polymorphism of Genes Encoding the Pathogenicity Factors

T.I. Karpova¹, T.E. Firsova², L.V. Rodina³, V.M. Kotlyarov², I.S. Tartakovski¹, S.A. Ermolaeva¹

¹ Research Institute of Epidemiology and Microbiology named under N.F. Gamaleya of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

² Research Institute of Veterinary Virology and Microbiology of Russian Academy of Agricultural Sciences, Pokrov, Russia

³ State Center of Epidemiological Control, Moscow, Russia

Polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphisms (RFLP) analysis revealed polymorphism of *prfA* and *plcA* genes, encoding the pathogenicity factors in strains of *Listeria monocytogenes*. Phylogenetic analysis confirmed the presence of at least two distinct evo-

lutionary *L. monocytogenes* lines, existing of which was suggested in a number of studies based on analysis of other chromosomal DNA sites [1, 4]. There was shown to be a predominance of certain virulence-associated genes polymorphisms depending on type of sample (hospital environment, foods). The *L. monocytogenes* strains with a large number of sequence differences in this region (smaller than expected size of targeted DNA fragment or its absence) were found to be avirulent.

Key words: *Listeria monocytogenes*, polymerase chain reaction, restriction analysis.

Контактный адрес:

Светлана Александровна Ермолаева

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН

Тел: (095) 193-63-71

Факс: (095) 190-74-01

Эл. почта: sveta@ermolaeva.msk.su

Введение

Относящиеся к одному виду патогенные микроорганизмы часто обладают одинаковым набором факторов патогенности, основными биохимическими и геномными характеристиками. Однако потомки различных клонов одного вида обладают определенной вариабельностью на генотипическом и фенотипическом уровнях, которая, с одной стороны, позволяет их различить, а с другой стороны, обуславливает появление хорошо известного феномена штаммоспецифических различий вирулентности, описанного для широкого спектра бактериальных патогенов [1, 2].

Этиологическим агентом листериоза является грамположительная бактерия *Listeria monocytogenes*, которая может служить примером эпидемиологической связи вирулентности с определенными клональными линиями. Так, более 90% штаммов *L. monocytogenes*, изолированных при спорадических случаях листериоза, принадлежат всего к 3 серогруппам из 9 существующих – 1/2a, 1/2b и 4b [3].

Более того, подавляющее большинство штаммов, ставших причиной крупных эпидемических вспышек, формируют очень узкую группу, характеризующуюся принадлежностью к серогруппе 4b и всего к 2 риботипам из 23 выявленных к настоящему времени [4].

Таким образом, очевидно, что некоторые клональные линии *L. monocytogenes* обладают повышенным тропизмом по отношению к человеку, и их выявление и идентификация, в частности в продуктах питания, которые являются основным фактором передачи листериоза, имеет важное эпидемиологическое значение.

Среди современных методов дифференциации бактериальных штаммов большое распространение получили *методы рестрикционного анализа последовательности ДНК*, основанные на чувствительности рестриктаз, ферментов, расщепляющих ДНК в местах с определенной последовательностью нуклеотидов, к единичным нуклеотидным заменам в узнаваемой последовательности.

Полное расщепление анализируемой ДНК отдельными рестриктазами приводит к образованию определенного набора фрагментов, число и размер которых соответствуют положению последовательностей, узнаваемых этими рестриктазами (сайтов рестрикции). Любая мутация, изменяющая последовательность нуклеотидов сайта рестрикции, уничтожает этот сайт, что приводит к полиморфизму длины рестрикционных фрагментов. Этот метод детекции мутаций в геномной ДНК получил название метода *полиморфизма длины рестрикционных*

фрагментов (ПДРФ) – restriction fragments length polymorphism (RFLP).

Комбинирование ПДРФ с *полимеразной цепной реакцией (ПЦР)* позволяет судить о полиморфизме определенных участков генома, в том числе важных для вирулентности [5, 6].

Гены, кодирующие основные факторы патогенности *L. monocytogenes*, образуют кластер, так называемый «островок патогенности», размером около 10 тыс. пар нуклеотидов на хромосомной ДНК, последовательность которой недавно определена для штамма EGD [7].

Важнейшую роль в вирулентности листерий играет белок PrfA, необходимый для экспрессии всех остальных факторов патогенности [8]. Ген *prfA* расположен на «островке патогенности» рядом с геном *plcA*, кодирующим фосфолипазу PI-PLC – секретруемый фактор патогенности. В данной работе область гена *prfA* выбрана в качестве мишени для ПЦР–ПДРФ-анализа для оценки возможности его использования при дифференциации штаммов *L. monocytogenes*.

Материал и методы исследования

Использованные штаммы и условия их культивирования

В работе использованы 30 штаммов *L. monocytogenes* (см. таблицу). Ряд из них принадлежит к типовым коллекциям, остальные выделены из указанных источников и ранее описаны в цитируемых работах.

Листерии культивировали на агаризованной или в жидкой среде *Brain Heart Infusion* – ВНИ (Difco Lab., Inc, USA) при температуре 37°C.

Подготовка образцов и проведение ПЦР

Образцы подготавливали, как описано нами ранее [12], за исключением того, что предшествующую лизису ферментативную обработку бактериальных клеточных стенок осуществляли в присутствии 0,2 мг/мл лизоцима в течение 1 ч. ПЦР проводили в буфере, поставляемом с Taq-полимеразой (Бионем, Россия), в присутствии 1,5 мМ MgCl₂ и 250 мкМ дНТФ с праймерами Lmp3: 5'-ACAT-TTGTCACTGCATCTCCG, Lmp4: 5'-CATGTT-GTTCGCACCCAGTTC в термоциклере «Терцик» (ДНК-технология, Россия) по программе быстрого регулирования при температуре 94°C – 2 мин; затем 5 циклов при температуре 94°C – 20 с, 60°C – 20 с, 72°C – 20 с и 30 циклов при температуре 94°C – 5 с, 60°C – 5 с, 72°C – 5 с.

Концентрацию ампликонов проверяли путем электрофореза аликвоты на агарозном геле.

Таблица 1. Штаммы *Listeria monocytogenes*, использованные в исследовании

№	Штамм	Серогруппа, источник выделения	ПЦР-ПДРФ тип	Ссылка
1	EGD ^a	1/2a	A	Типовая коллекция
2	CLIP 75936	1/2a	A	Типовая коллекция
3	PAM 79	1/2a, окружающая среда	- ^b	[9]
4	SLCC 2755	1/2b	B	Типовая коллекция
5	PAM 62	1/2b, продукты питания	B1	[9]
6	NCTC 5105	3a	A	Типовая коллекция
7	SLCC 2540	3b	B	»
8	NCTC 10528	4ab	- ^b	»
9	NCTC 10527	4b	B	»
10	P14	4b, клинический	B	[10]
11	NCTC 10888	4d	B	Типовая коллекция
12	PL 4082	4b	B	[9]
13	GIM 16 ^r	Продукты питания	B	[9]
14	GIM 87	»	A	[9]
15	GIM 88	»	A	[9]
16	GIM 90	»	A	[9]
17	GIM 91	»	A	[9]
18	GIM 92	»	A	[9]
19	GIM 98 (20)	»	A	[9]
20	GIM 114 (26)	»	A	[9]
21	GIM 114 (31)	»	A	[9]
22	GIM 129 (3)	»	A	[9]
23	GIM 132 (5)	»	C	[9]
24	GIM 136 (3)	»	B	[9]
25	31-T	»	B	[11]
26	24-T	»	A	[11]
27	35-T	»	A	[11]
28	74-T	»	A	[11]
29	56-T	»	B	[11]
30	GIM 1300	Клинический	B	[10]

^a Штаммы 1–11-й любезно предоставлены Dr. J.A. Vazquez-Boland, University of Bristol, Великобритания.

^b Штаммы 12–30-й – из коллекции лаборатории легионеллеза НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Россия.

^r Продукт ПЦР размером 1500 н. п. (пояснения в тексте).

^r ПЦР с использованными праймерами не дала продукта (пояснения в тексте).

Проведение рестрикционного анализа

В работе использовали рестриктазы Hind III, Cla I, BamH I, EcoR I производства «Fermentas» (Литва). Полученные в ПЦР ампликоны переосажидали следующим образом: к 50 мкл продукта ПЦР добавляли 50 мкл дистиллированной воды, 90 мкл 20% ПЭГ 6000 – 2,5 М NaCl, тщательно перемешивали, инкубировали 10 мин при температуре 37°C и осаждали ДНК центрифугированием в микроцентрифуге CM-50 (Elmi, Латвия) при максимальных оборотах в течение 3 мин. Осадок промывали 70% этанолом, просушивали и растворяли в 10–40 мкл дистиллированной воды в зависимости от концентрации ампликона.

Рестрикцию проводили в объеме 20 мкл в течение 2 ч в условиях, рекомендованных производителем.

Секвенирование

Для секвенирования использовали праймеры Prf1 – 5'-TCAACTAACATATATTCC, Prf2 – 5'-CATCGGTTGGCTATTATAAT, Prf3 – 5'-CTAGGCTGTATGAACTTG, Prf4 – 5'-CTTGGTGAAGCAATCGTACGC, Plc3 – 5'-GGAGCATACTGACGAGGTGTG.

Секвенирование проводили в Центре коллективного пользования «Геном». Сравнение последовательностей и анализ присутствия сайтов рестрикции осуществляли с помощью программ PCGene

6.70, IntelliGenetics Inc. и Clone Manager 2.1, Scientific and Educational Software.

Исходную последовательность использованного района листериозной хромосомы получили из базы данных генома штамма EGD, находящейся в Институте Пастера, Франция (<http://www.pasteur.fr>).

Оценка вирулентности

Качественную оценку вирулентности проводили по результатам конъюнктивной пробы на морских свинках.

Культуру листерий, выросшую на агаризованной среде в течение 12 ч, смывали стерильным физиологическим раствором и доводили концентрацию до 10^9 КОЕ/мл путем сравнения с соответствующим стандартом мутности (ГИСК им. Л.А. Тарасевича) и последующим титрованием на питательной среде. На конъюнктиву глаза морской свинки наносили 2 капли суспензии, после чего производили легкий массаж век ватным тампоном. Пробу с каждым штаммом ставили на 2 морских свинках, за которыми наблюдали в течение месяца.

Количественную оценку вирулентности осуществляли путем заражения 5–7-дневных куриных эмбрионов. Заражали 10-кратными разведениями в стерильном физиологическом растворе испытуемого штамма, выращенного в течение ночи на агаризованной среде. На каждое разведение использовали 4 эмбриона.

В алантоисную полость вводили 0,2 мл взвеси бактерий, после чего эмбрионы инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч. В качестве контроля вводили стерильный физиологический раствор. Титр определяли по методу Кербера [13].

Результаты исследования

Анализ штаммов *L. monocytogenes* в ПЦР

Использованные праймеры Lmp3 и Lmp4 направляли синтез фрагмента хромосомы *L. monocytogenes*, содержащего гены *prfA* и *plcA*, кодирующие регуляторный белок PrfA и фосфолипазу PI-PLC, и

фрагмента гена *hly*, кодирующего листериолизин О (рис. 1).

Согласно компьютерному анализу, последовательности хромосомы штамма EGD, относящегося к серогруппе 1/2a, ожидали получить фрагмент длиной 2862 *нуклеотидных пар* (н.п.) Скрининг имеющейся у нас коллекции штаммов показал присутствие этого фрагмента после проведения ПЦР на лизатах всех штаммов, за исключением двух (рис. 2).

ПЦР с лизатом штамма РАМ 79 (серогруппа 1/2a) приводила к появлению укороченного продукта размером около 1500 н.п.

С лизатом штамма NCTC 10528 (серогруппа 4ab) ПЦР не давала продукта. С целью устранения возможных причин, связанных с наличием ингибирующих примесей в лизате, из этого штамма была выделена ДНК. Однако использование очищенной ДНК не привело к появлению продукта в ПЦР. РАМ 79 и NCTC 10528 были исключены из рестрикционного анализа и использовались в дальнейшем только для определения вирулентности.

Рестрикционный анализ фрагмента, полученного в ПЦР

Проведено фрагментирование продуктов ПЦР рестриктазами EcoR I, BamH I, Cla I и Hind III, наличие сайтов рестрикции для которых было показано компьютерным анализом последовательности штамма EGD (рис. 1).

При использовании рестриктаз EcoR I и BamH I рестрикция продуктов ПЦР всех штаммов приводила к появлению ожидаемых фрагментов размерами 1743, 939 и 980, 862, 840 н.п. соответственно (рис. 3).

Однако при использовании рестриктазы Cla I штаммы разделились на 2 группы – А и В (рис. 4, табл. 1).

К группе А отнесли штаммы, которые демонстрировали тот же спектр фрагментов, что и штамм EGD, а именно 3 фрагмента массой 1874, 733 и 75 н.п., последний из которых был виден только на полиакриламидном геле.

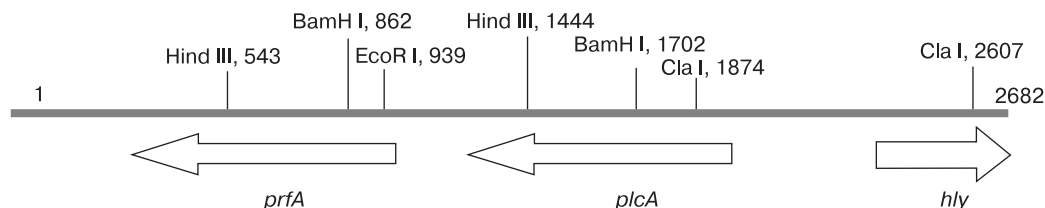


Рис. 1. Фрагмент хромосомы *L. monocytogenes*, амплифицируемый в ходе ПЦР с праймерами Lmp3 – Lmp4. Указаны положение и направление считывания генов *prfA*, *plcA* и *hly*. Положение сайтов рестрикции указано на основании компьютерного анализа последовательности штамма EGD [7]

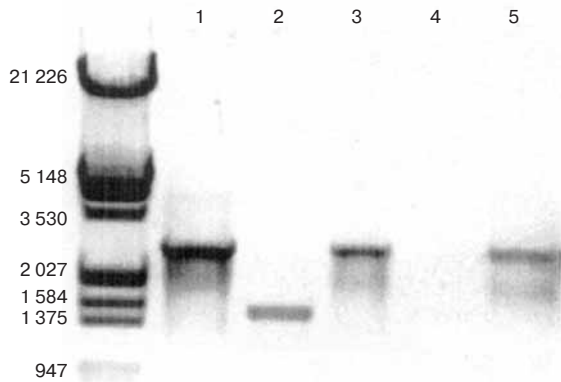


Рис. 2. Ампликоны, полученные в результате ПЦР с праймерами Lmp3 – Lmp4 (фрагмент Lmp3 – Lmp4), на лизатах штаммов: 1 – EGD, 2 – РАМ 79, 3 – NCTS 10527, 4 – NCTS 10528, 5 – РАМ 62. Слева указаны размеры фрагментов маркерной ДНК в н. п.

Штаммы группы В имели отличный спектр, содержащий 4 полосы, по-видимому, из-за дополнительного сайта рестрикции, разбивавшего полосу размером 1874 н. п. на 2 с приблизительными размерами 1150 и 700 н. п., вычисленными на основе сравнения с маркерной ДНК.

Таким образом, штаммы группы В имели в спектре 4 полосы размерами порядка 1150, 700, 733 и 85 н. п., из которых (733 и 700 н. п.) из-за практически одинакового размера при электрофорезе сливались в одну.

При фрагментировании рестриктазой Hind III штаммы групп А и В демонстрировали отличающиеся спектры.

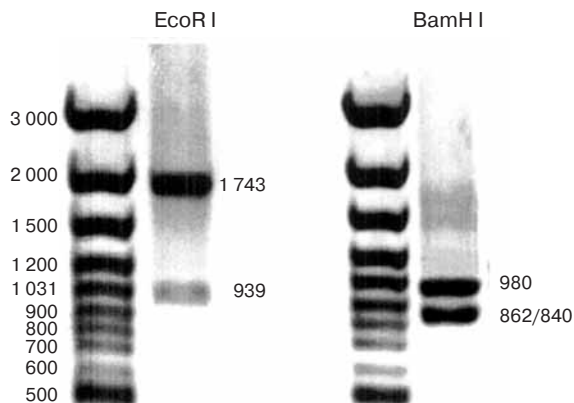


Рис. 3. Профили рестрикции фрагмента Lmp3 – Lmp4 рестриктазами EcoR I и BamH I. Левые дорожки – маркерная ДНК, размеры фрагментов указаны в н. п.

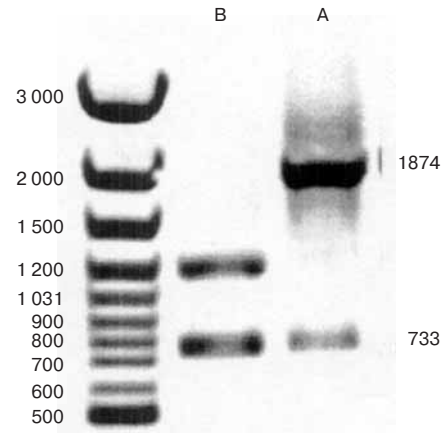


Рис. 4. Штаммоспецифический полиморфизм фрагмента Lmp3 – Lmp4 при рестрикции Cla I. Принадлежность штаммов к группам А или В указана в табл. 1. Слева приведены размеры фрагментов маркерной ДНК (в н. п.), справа – размеры фрагментов штаммов группы А, вычисленные по опубликованной последовательности штамма EGD

Штаммы группы А имели в спектре, вычисленном на основе последовательности штамма EGD, 3 полосы размерами 1238, 901 и 543 н. п. Штаммы группы В имели полосу, совпадавшую по размеру с самой тяжелой полосой 1238 н. п., и, кроме нее, 2 фрагмента с приблизительными размерами 800 и 650 н. п. (рис. 5).

Среди штаммов группы В был выделен еще один подтип, отличающийся исчезновением полос молекулярной массой 1238 и 800 н. п., видимо, в результате потери сайта рестрикции, поскольку отсутствие этих полос сопровождалось появлением полосы массой около 1850 н. п. Этот подтип обозначили как группу В1.

Определение сайтов изменчивости у полученных групп

Проведено частичное секвенирование фрагментов ПЦР штаммов NCTS 10527 и GIM 132 (5), принадлежащих к группам В и В1 соответственно. У обоих штаммов обнаружили ряд нуклеотидных замен по сравнению с последовательностью штамма EGD, в том числе нуклеотидные замены, приводящие к изменению сайтов рестрикции: А→G в положении 530 от начала фрагмента, А→G в положении 728 и G→А в положении 806 (рис. 6).

У штамма GIM 132 (5) нашли замену С→А в положении 1448, которая картируется в последовательности гена *plcA* (рис. 1, 6).

Замены в положениях 728 и 806 приводили к возникновению последовательностей, узнаваемых рестриктазами Cla I и Hind III соответственно, а за-

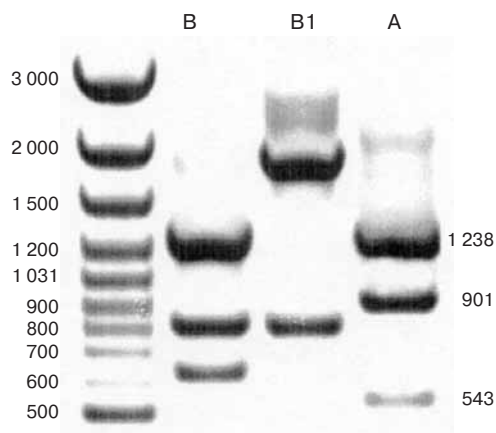


Рис. 5. Штаммоспецифический полиморфизм фрагмента *Lmp3* – *Lmp4* при рестрикции *Hind* III. Внутри группы В выделена группа В1 (пояснения в тексте). Слева указаны размеры фрагментов маркерной ДНК (в н. п.), справа – размеры фрагментов штаммов группы А, вычисленные по опубликованной последовательности штамма EGD

мены в положениях 530 у обоих штаммов и 1448 у штамма GIM 132 (5) – наоборот, к исчезновению последовательности, узнаваемой рестриктазой *Hind* III.

Итак, секвенирование штаммов NCTC 10527 и GIM 132 (5) позволило создать для типов В и В1 рестриктные карты, отличавшиеся от штамма EGD положением *Hind* III сайтов и наличием дополнительного сайта для *Cla* I (рис. 6).

Определение вирулентности штаммов, принадлежащих к разным группам, на основе полиморфизма генов *prfA*–*plcA*

Штаммы делили на вирулентные и неvirulentные на основании результатов конъюнктивной пробы на морских свинках. Для этого опыта были выбраны штаммы: из группы А – NCTC 5105, из группы В – SLCC 2540 (серогруппа 3b) и PL 4082 (серогруппа 4b), из группы В1 – PAM 62 (серогруппа 1/2b). В анализ также был включен штамм PAM 79, дающий укороченный фрагмент в ПЦР с праймерами *Lmp3*–*Lmp4*, и штамм NCTC 10528, не дающий фрагмента в ПЦР с этими праймерами.

Штаммы NCTC 5105, PL 4082 и PAM 62 на 3-й день вызвали местный воспалительный процесс в виде гнойного кератоконъюнктивита, прекратившегося на 10-й день, после которого наблюдалось помутнение роговицы в течение месяца (срок наблюдения). Штаммы PAM 79 и NCTC 10528 не вызывали видимых изменений у подопытных животных.

Таким образом, штаммы PAM 79 и NCTC 10528 являлись неvirulentными.

Для количественной оценки вирулентности

штаммов SLCC 2540 и PL 4082, относящихся к группе В, и PAM 62, относящегося к группе В1, использовали модель куриных эмбрионов, наиболее чувствительной из всех использованных. Заражение дозами, превышавшими 10 бактериальных клеток, приводило к 100% летальности для штамма PL 4082.

При оценке LD_{50} на этой модели получены следующие результаты: для штамма SLCC 2540, относящегося к серогруппе 3b, LD_{50} составила 10 КОЕ, для штамма PL 4082, принадлежащего к серогруппе 4b, – 1 КОЕ, для штамма PAM 62, принадлежащего к серогруппе 1/2b, – 18 КОЕ.

Обсуждение результатов исследования

Исследование показало существование штаммоспецифического полиморфизма участка хромосомы *L. monocytogenes*, содержащего гены *prfA* и *plcA*. Рестрикторный анализ полученного в ПЦР фрагмента, содержавшего эти гены, позволил разбить штаммы на 2 группы – А и В.

Штаммы, относящиеся к группе А, обладали рестрикторным спектром, аналогичным таковому у типового штамма EGD, геномная последовательность которого полностью определена [7].

Штаммы группы В отличались наличием дополнительного сайта узнавания для рестриктазы *Cla* I и появлением нового *Hind* III сайта, сопровождаемого исчезновением другого.

Все эти изменения были связаны с «молчащими» единичными нуклеотидными заменами в последовательности гена *prfA*, не приводящими к аминокислотным заменам в белковом продукте. Кроме того, в группе В была выявлена подгруппа, обозначенная В1, характеризующаяся исчезновением *Hind* III сайта также вследствие единичной нуклеотидной замены, произошедшей в последовательности гена *plcA*. Это изменение нуклеотидной последовательности приводит к аминокислотной замене Ala247Ser в С-концевой части фосфолипазы PI-PLC, кодируемой этим геном. С-концевая область листериозной фосфолипазы является наименее консервативной по отношению к гомологичным белкам грамположительных бактерий *Bacillus cereus* и *B. thuringiensis*, а также эукариотическим PI-PLC [14].

Прослежена связь между ПЦР–ПДРФ-типом и принадлежностью к серогруппе. К группе А относились штаммы, принадлежавшие к серогруппам 1/2a и 3a, к группам В и В1 – штаммы, принадлежавшие к серогруппам 1/2b, 3b, 4b и 4d.

В последнее время опубликованы работы, в которых методами риботипирования, мультилокус-

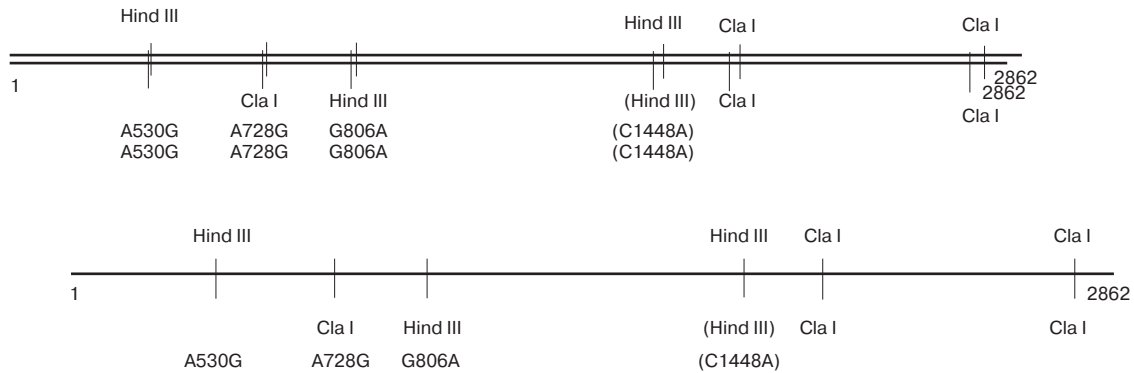


Рис. 6. Расположение Cla I и Hind III сайтов рестрикции в зависимости от принадлежности к группе А (сайты указаны над чертой) или к группе В (сайты указаны под чертой). В нижней части приведены нуклеотидные замены у штаммов группы В, приводящие к изменению положения сайтов рестрикции. В скобках указана замена, приводящая к исчезновению Hind III сайта у штаммов подгруппы В1

ного ферментного анализа и гель-электрофореза в переменном поле показано наличие в виде *L. monocytogenes* 3 филогенетических линий, каждая из которых объединяет штаммы, принадлежащие к определенным серогруппам.

К первой линии относятся штаммы, принадлежащие к серогруппам типа а и с, ко второй – b и d, к третьей – 4а, серогруппа, занимающая уникальную позицию [4, 6].

Полученные результаты показывают связь между принадлежностью штамма к определенной филогенетической линии и нуклеотидной последовательностью центрального регуляторного элемента системы генов патогенности *prfA*. Штаммы, отнесенные по ПЦР–ПДРФ-спектру к группе А, принадлежат, по-видимому, к первой филогенетической линии, относящиеся к типам В и В1 – ко второй филогенетической линии.

Характерная принадлежность определенных аллелей к той или иной филогенетической линии также показана для генов, кодирующих листеролизин О, интерналин и белок Р60 – факторы патогенности листерий, необходимые в процессе внутриклеточного паразитизма [6]. Анализ этих данных свидетельствует об отсутствии горизонтального переноса генов между клональными линиями *L. monocytogenes*.

В нашем распоряжении был всего один штамм, относившийся к третьей филогенетической линии, – NCTC 10528 (серогруппа 4ab). Однако именно с этим штаммом нам не удалось получить продукта в ПЦР, что, по-видимому, связано с существенными изменениями в исследуемой области. Согласно данным по риботипированию и секвенированию 16S РНК, представители этой линии составляют изолированную группу в составе вида

L. monocytogenes, и некоторые исследователи предлагают выделить ее в отдельный подвид [4].

Некоторые важные фенотипические характеристики листериозных штаммов, такие, как вирулентность или тропизм к той или иной экологической нише, коррелируют с той или иной филогенетической линией.

Так, представители первой филогенетической линии наиболее часто выделяются из продуктов питания. В то же время подавляющее большинство случаев листериоза у людей связано с представителями второй филогенетической линии. Заболевания животных практически в равной степени связаны с представителями всех трех линий, однако представители третьей филогенетической линии ни разу не были документированы как возбудители инфекции у человека [4, 15].

Из исследованных нами штаммов 18 были выделены из продуктов питания, из них 12 имели ПЦР–ПДРФ-спектр типа А и, следовательно, относились к первой филогенетической линии *L. monocytogenes*. Ко второй линии были отнесены 6 штаммов, поскольку имели ПЦР–ПДРФ-спектр типа В, причем у 2 из них выявлен спектр подтипа В1, который не обнаружен у штаммов из других источников. Оба исследованных штамма клинического происхождения имели спектр типа В и отнесены ко второй филогенетической линии.

При оценке вирулентности на качественном уровне не выявлено существенных отличий как среди представителей второй филогенетической линии, так и между представителями первой и второй линий. При дополнительном исследовании вирулентности на модели куриных эмбрионов обнаружена в 10 раз более низкая 50% летальная доза заражения представителем серогруппы 4b, чем с

представителями других серогрупп, относившихся ко второй филогенетической линии. Именно представители серогруппы 4b наиболее опасны для человека, так как практически все крупные эпидемические вспышки листериоза, связанные с употреблением контаминированных продуктов питания, обусловлены штаммами этой серогруппы [3, 15].

Интересно отметить, что при параллельном определении вирулентности на новорожденных мышцах нами не выявлено различий между представителями различных серогрупп (данные не приведены). Вероятно, куриные эмбрионы являются более чувствительной и специфической моделью при оценке вирулентности штаммов *L. monocytogenes*.

Изучение вирулентности показало также, что штаммы с существенными изменениями в исследуемой области – уменьшение размера исследуемого фрагмента по сравнению с ожидаемым или полное его отсутствие – являются неvirulentными. Очевидно, это связано с той важной ролью, которую играют продукты генов *prfA* и *plcA* в вирулентности *L. monocytogenes*.

Делеция гена *prfA* приводит к потере вирулентности, что объясняется незаменимостью продукта этого гена для экспрессии практически всех факторов патогенности [8]. К этим факторам принадлежит и продукт гена *plcA*, фосфолипаза PI-PLC, являющаяся секретируемым белком, необходимым для жизнедеятельности листерий внутри эукариотической клетки – необходимого этапа инфекционного процесса [14].

Таким образом, использованная нами система рестрикционного анализа фрагмента хромосомной ДНК *L. monocytogenes* позволяет судить о принадлежности выделенного штамма к определенной филогенетической линии, а отсутствие или существенное уменьшение размера продукта с большой степенью вероятности свидетельствует о непатогенности штамма.

Благодарность. Работа поддержана INTAS (грант 2000-471) и РФФИ (грант 02-04-49506). Авторы благодарят за поддержку Региональный общественный фонд содействия отечественной медицине.

Литература

- Piffaretti J.C., Kressebuch H., Aeschbacher M., et al. Genetic characterization of clones of the bacterium *Listeria monocytogenes* causing epidemic disease. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:3818-22.
- Quentin R., Huet H., Wang F.S., et al. Characterization of *Streptococcus agalactiae* strains by multilocus enzyme genotyping and serotyping: identification of multiple virulent clones that cause invasive neonatal disease. J Clin Microbiol 1995; 33:2576-81.
- Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. М.: Медицина для всех; 2002.
- Wiedmann M., Bruce J.L., Keating C., et al. Ribotypes and virulence gene polymorphisms suggest three distinct *Listeria monocytogenes* lineages with differences in pathogenic potential. Infect Immun 1997; 65:2707-16.
- Vines A., Reeves M.W., Hunter S., Swaminathan B. Restriction fragment length polymorphism in four virulence-associated genes of *Listeria monocytogenes*. Res Microbiol 1992;143:281-94.
- Rasmussen O.F., Skouboe P., Dons L., et al. *Listeria monocytogenes* exists in at least three evolutionary lines: evidence from flagellin, invasive associated protein and listeriolysin O genes. Microbiology 1995;141:2053-61.
- Glaser P., Frangeul L., Buchrieser C., et al. Comparative genomics of *Listeria* species. Science 2001;294:849-52.
- Chakraborty T., Leimeister-Wachter M., Domann E., et al. Coordinate regulation of virulence genes in *Listeria monocytogenes* requires the product of the *prfA* gene. J Bacteriol 1992;174:568-74.
- Ermolaeva S., Karpova T., Novella S., et al. A simple method for the differentiation of *Listeria monocytogenes* based on induction of lecithinase activity by charcoal. Int J Food Microbiol 2003;82:87-94.
- Ripio, M.T., Dominguez-Bernal G., Suarez M., et al. Transcriptional activation of virulence genes in wild-type strains of *Listeria monocytogenes* in response to a change in the extracellular medium composition. Res Microbiol 1996;147:371-84.
- Тартаковский И.С., Карпова Т.И., Попова Т.А. и др. Оценка эффективности новых методов идентификации листерий при исследовании продуктов питания в Тульской области. Тез. докл. науч.-практ. конф., посвященной 55-летию сотрудничества ММА им. И.М. Сеченова и здравоохранения Тульской обл.; 2002. с. 300-1.
- Карпова Т.И., Ермолаева С.А., Лопырев И.В. и др. Новые методы идентификации *Listeria monocytogenes*. Клин микробиол антимикроб химиотер 2001;3:266-73.
- Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. М.: Медицина; 1972.
- Mengaud J., Braun-Breton C., Cossart P. Identification of phosphatidylinositol-specific phospholipase C activity in *Listeria monocytogenes*: a novel type of virulence factor? Mol Microbiol 1991;5:367-72.
- Farber J.M., Peterkin P.I. *Listeria monocytogenes*, a food borne parasite. Microbiol Rev 1991;55:476-511.

УДК 615.33.015.4:579.84

Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекций в России

Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько, М.В. Эйдельштейн, О.У. Стецюк, Е.Л. Рябкова, А.С. Андреева, исследовательская группа РОСНЕТ*

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Исследовательской группой РОСНЕТ изучена *in vitro* сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении грамотрицательных нозокомиальных возбудителей инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии 28 стационаров России.

Из цефалоспоринов наибольшей активностью против представителей семейства *Enterobacteriaceae* обладал цефалоспорин IV поколения цефепим. Количество нечувствительных к нему штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. составило 4,9, 13,6, 5,1, 9,4 и 4,2% соответственно. Отмечена низкая активность антисинегнойных и ингибиторозащищенных пенициллинов в отношении энтеробактерий. К имипенему, кроме

Providencia spp., все энтеробактерии были чувствительны. Амикацин значительно превосходил по активности гентамицин.

Наибольшей активностью против нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* обладали цефепим, цефтазидим и амикацин, резистентность к которым составила 2,2, 4,3 и 5,9% соответственно.

Учитывая высокую активность цефепима в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей, его можно использовать как один из препаратов выбора при лечении нозокомиальных инфекций.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, семейство *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, антибиотикорезистентность, цефепим.

Контактный адрес:

Галина Константиновна Решедько

Эл. почта: galina@antibiotic.ru

* Ю.Г. Тихонов – Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва; Н.С. Богомолова, Л.В. Большаков – Научный центр хирургии РАМН, Москва; И.А. Александрова – НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва; Л.А. Ритчик – Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ, Москва; С.В. Поликарпова – Городская клиническая больница № 15, Москва; В.М. Строганов – Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва; В.А. Курчавов, Т.Ю. Вострикова – Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Н. Филатова, Москва; Е.Н. Гугуцидзе – Клиническая больница при Управлении делами Президента РФ, Москва; Н.М. Фурлетова – Клиническая больница № 23 им. Менсантруд, Москва; Г.Е. Афиногенов – НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург; Т.Н. Суборова – Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург; В.В. Тец – Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; О.И. Кречикова – Областная клиническая больница, Смоленск; В.В. Бирюков – Городской диагностический центр, Рязань; Л.И. Ахметова, С.М. Розанова – Клиническая больница скорой медицинской помощи, Екатеринбург; Л.Г. Боронина – Областная детская клиническая больница, Екатеринбург; В.К. Тарабан – Краевая клиническая больница, Краснодар; И.Г. Мултых – Краевой диагностический центр, Краснодар; Е.В. Щетинин – Ставропольская государственная медицинская академия; Н.Е. Марусина – Республиканская детская клиническая больница, Казань; О.П. Галеева – Республиканская клиническая больница, Казань; С.Ф. Иванова – Областная клиническая больница, Омск; С.Г. Хасанова – Городская клиническая больница № 21, Уфа; В.Н. Ильина – Областная клиническая больница, Новосибирск; Л.В. Гудкова – Областная клиническая больница, Томск; Д.Э. Здзиковецкий – Городская больница скорой медицинской помощи, Красноярск; О.В. Перьянова – Городская клиническая больница № 7, Красноярск; Л.Н. Карпухина – Дальневосточная центральная бассейновая больница, Владивосток.

Comparative Activity of Cefepime and Other Antimicrobials Against Nosocomial Gram-Negative Pathogens in Russia

L.S. Stratchounski, G.K. Reshedko, M.V. Edelstain, O.U. Stetsiouk, E.L. Ryabkova, A.S. Andreeva, and the ROSNET Study Group*

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The present *in vitro* study of antimicrobial susceptibility of nosocomial Gram-negative pathogens to cefepime and other antimicrobials has been performed by the ROSNET study group in 28 medical institutions in Russia.

The most active agent against *Enterobacteriaceae* among cephalosporins was cefepime. The rates of non-susceptibility to cefepime in *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. were 4,9, 13,6, 5,1, 9,4 and 4,2%, respectively. The penicillins, including antipseudomonal and inhibitor-protected, have shown poor activity against *Enterobacteriaceae*. All enterobac-

teria strains with the exception of *Providencia* spp. were susceptible to imipenem. Amikacin was significantly more active than gentamicin. The most active against nosocomial *P. aeruginosa* were cefepime, ceftazidime and amikacin with rates of resistance 2,2, 4,3 and 5,9%, respectively.

Taking into account the high activity of cefepime against nosocomial Gram-negative bacteria it can be considered as one of drugs of choice in the treatment of nosocomial infections.

Key words: nosocomial infections, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, antimicrobial resistance, cefepime.

Введение

Грамотрицательные бактерии наряду со *Staphylococcus aureus* занимают ведущее место в структуре частоты возбудителей нозокомиальных инфекций в российских стационарах. Основную долю составляют такие микроорганизмы, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp. и *Acinetobacter* spp. [1]. При интенсивном использовании антибиотиков в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) создаются условия для селекции и распространения резистентных штаммов, что ведет к снижению эффективности антибактериальной терапии [2, 3].

Цефепим – представитель цефалоспоринов IV поколения – характеризуется активностью в отношении грамотрицательных бактерий, как представителей семейства *Enterobacteriaceae*, так и против неферментирующих бактерий, таких, как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Особенно у цефепима выражена активность против штаммов *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp. [4], которые могут быть устойчивыми к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтазидим) за счет конститутивной продукции индуцибельных хромосомных β -лактамаз, которые также обнаружены у других представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Цефепим менее подвержен

* Yu.G. Tikhonov – Main Military Clinical Hospital named under N.N. Burdenko, Moscow; N.S. Bogomolova, L.V. Bolshakov – Scientific Center of Surgery of the Russian Academy of Medical Science, Moscow; I.A. Aleksandrova – Research Institute of Neurosurgery named under N.N. Burdenko of the Russian Academy of Medical Science, Moscow; L.A. Ritchik – Central Clinical Hospital of Business Department of the President of Russian Federation, Moscow; S.V. Polikarpova – City Clinical Hospital No 15, Moscow; V.M. Stroganov – Pediatric City Clinical Hospital No 9, Moscow; V.A. Kurchavov, T.Yu. Vostrikova – Pediatric City Clinical Hospital No 13, Moscow; E.N. Gugutcidze – Central Clinical Hospital of Business Department of the President of Russian Federation, Moscow; H.M. Фурлева – City Clinical Hospital No. 23, Moscow; Г.Е. Афиногенов – Russian Research Institute for Traumatology and Orthopedic named under R.R. Vredena, Saint-Petersburg; Т.Н. Суборова – Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg; B.B. Тец – State Medical University named under I.P. Pavlov, Saint-Petersburg; O.I. Kretchikova – Smolensk Regional Hospital, Smolensk; V.V. Biryukov – Municipal Diagnostic Center, Ryazan; L.I. Ahmetova, S.M. Rozanova – Clinical Emergency Hospital, Ekaterinburg; L.G. Boronina – Pediatric Regional Clinical Hospital, Ekaterinburg; V.K. Taraban – Regional Clinical Hospital, Krasnodar; I.G. Multih – Clinical Diagnostic Centre, Krasnodar; E.V. Schetinin – Stavropol State Medical Academy, Stavropol; N.E. Marusina – Children Republican Clinical Hospital, Kazan; O.P. Galeeva – Republican Clinical Hospital, Kazan; S.F. Ivanova – Regional Clinical Hospital, Omsk; S.G. Hasanova – City Clinical Hospital No. 21, Ufa; V.N. Ilyina – Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; L.V. Gudkova – Regional Clinical Hospital, Tomsk; D.E. Zdzitovetcky – Emergency City Hospital, Krasnoyarsk; O.V. Peryanova – City Clinical Hospital No. 7, Krasnoyarsk; L.N. Karpukhina – Far-Eastern Hospital, Vladivostok.

действию хромосомных β -лактамаз, чем цефалоспорины III поколения [4, 5].

Материал и методы исследования

Исследовали клинические штаммы грамотрицательных возбудителей, выделенные из крови, спинномозговой жидкости, мокроты или ран у пациентов с нозокомиальными инфекциями, находившихся на стационарном лечении в ОРИТ. Повторные штаммы, выделенные от одного пациента, не изучали. Всего исследован 2521 штамм, из них 1528 (60,6%) – представители семейства *Enterobacteriaceae*, 795 (31,5%) – *P. aeruginosa* и 198 (7,9%) – *Acinetobacter* spp.

Микроорганизмы доставили в лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, где была проведена их 100% реидентификация. Собранные штаммы хранили при температуре -70°C .

Чувствительность штаммов исследовали с помощью Е-тестов (AB Biodisk, Швеция) на агаре Мюллера–Хинтона (bioMerieux, Франция). Минимальная подавляющая концентрация (МПК) определена для ампициллина (АМ), амоксициллина/кла-

вулата (ХЛ), пиперациллина (РР), пиперациллина/тазобактама (РТс), цефуроксима (ХМ), цефотаксима (СТ), цефтриаксона (ТХ), цефтазидима (ТЗ), цефепима (РМ), имипенема (ИР), гентамицина (ГМ), амикацина (АК) и ципрофлоксацина (СІ).

Для приготовления инокулюма использовали суточные культуры, из которых готовили бактериальную суспензию в стерильном питательном бульоне, соответствующую по мутности стандарту 0,5 по МакФарланду.

Контроль качества определения чувствительности проводили с помощью контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Для интерпретации результатов определения чувствительности исследованных штаммов использовали критерии NCCLS [6], представленные в табл. 1–3.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерной программы *Microsoft Excel* (версия 7.0 для Windows 2000) и компьютерной программы M-Lab (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск).

Таблица 1. Интерпретация значений МПК для представителей семейства *Enterobacteriaceae* [6]

Антибиотик	Чувствительный	Умеренно резистентный	Резистентный
Ампициллин	≤ 8	16	≥ 32
Амоксициллин/клавуланат	$\leq 8/4$	16/8	$\geq 32/16$
Пиперациллин	≤ 16	32-64	≥ 128
Пиперациллин/тазобактам	$\leq 16/4$	32/4–64/4	$\geq 128/4$
Цефуроксим	≤ 8	16	≥ 32
Цефотаксим	≤ 8	16–32	≥ 64
Цефтриаксон	≤ 8	16–32	≥ 64
Цефтазидим	≤ 8	16	≥ 32
Цефепим	≤ 8	16	≥ 32
Имипенем	≤ 4	8	≥ 16
Ципрофлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
Гентамицин	≤ 4	8	≥ 16
Амикацин	≤ 16	32	≥ 64

Таблица 2. Интерпретация значений МПК для *P. aeruginosa* [6]

Антибиотик	Чувствительный	Умеренно резистентный	Резистентный
Пиперациллин	≤ 64	–	≥ 128
Пиперациллин/тазобактам	$\leq 64/4$	–	$\geq 128/4$
Цефепим	≤ 8	16	≥ 32
Имипенем	≤ 4	8	≥ 16
Ципрофлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
Гентамицин	≤ 4	8	≥ 16
Амикацин	≤ 16	32	≥ 64

Таблица 3. Интерпретация значений МПК для *Acinetobacter* spp. [6]

Антибиотик	Чувствительный	Умеренно резистентный	Резистентный
Пиперациллин	≤ 16	32–64	≥ 128
Пиперациллин/тазобактам	≤ 16/4	32/4–64/4	≥ 128/4
Цефотаксим	≤ 8	16–32	≥ 64
Цефтриаксон	≤ 8	16–32	≥ 64
Цефтазидим	≤ 8	16	≥ 32
Цефепим	≤ 8	16	≥ 32
Имипенем	≤ 4	8	≥ 16
Ципрофлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
Гентамицин	≤ 4	8	≥ 16
Амикацин	≤ 16	32	≥ 64

Результаты исследования

Для каждого рода или вида протестированных микроорганизмов проведен отдельный анализ. Результаты представлены в табл. 4–10 и на рис. 1–5.

Из β-лактамовых антибиотиков наибольшей активностью в отношении штаммов *E. coli* обладал имипенем. К нему не выявлено устойчивых штаммов.

Аминопенициллины (ампициллин и амоксициллин/клавуланат) характеризовались низкой активностью. Нечувствительными к ним были почти 50% штаммов. Также невысокой активностью обладал пиперациллин. Наиболее активным из пенициллинов был пиперациллин/тазобактам, нечувствительных к которому было меньше 6% штаммов.

Из цефалоспоринов наибольшей активностью обладал цефепим. К нему были устойчивы менее 5% штаммов, почти для половины штаммов *E. coli* МПК цефепима составила 0,032 мг/л, в то время как МПК цефтазидима – 1 мг/л (рис. 1).

Ципрофлоксацин обладал выраженной активностью против нозокомиальных штаммов *E. coli*.

Из аминогликозидов наибольшей активностью отличался амикацин. Гентамицин значительно уступал ему в активности.

При анализе результатов определения чувствительности к антибиотикам штаммов *K. pneumoniae* отмечена крайне низкая активность ампициллина. К нему устойчивыми оказались почти все штаммы. Остальные пенициллины, в том числе ингибиторозащищенные, также имели низкую активность. К пиперациллину, амоксициллину/клавуланату нечувствительными были более 50% штаммов.

Цефепим имел наибольшую из цефалоспоринов активность в отношении штаммов *Klebsiella* spp. Устойчивость к нему была меньше 15%. Цефалоспорины III поколения обладали сравнимой невысокой активностью: почти 40% штаммов *K. pneumoniae* были к ним устойчивыми. Для большинства штаммов необходимо отметить более низкие значе-

Таблица 4. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *E. coli* (n = 472)

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	НЧ, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Ампициллин	51,5	0,2	48,3	48,5	6	256	0,75–256
Амоксициллин/клавуланат	63,3	24,6	12,1	36,7	6	32	0,75–256
Пиперациллин	59,1	16,1	24,8	40,9	3	256	0,19–256
Пиперациллин/тазобактам	94,3	1,3	4,4	5,7	1,5	8	0,25–256
Цефуросим	80,5	5,7	13,8	19,5	4	128	0,75–256
Цефотаксим	88,8	5,3	5,9	11,2	0,094	12	0,016–256
Цефтриаксон	88,4	4,2	7,4	11,6	0,064	16	0,016–256
Цефтазидим	91,9	1,7	6,4	8,1	0,38	4	0,025–256
Цефепим	95,1	2,6	2,3	4,9	0,047	1,5	0,016–256
Имипенем	100	0	0	0	0,25	0,38	0,016–3
Ципрофлоксацин	90,5	0	9,5	9,5	0,016	0,38	0,004–32
Гентамицин	79	4,2	16,8	21	1	64	0,25–256
Амикацин	98,1	0,4	1,5	1,9	2	3	0,5–256

Таблица 5. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Klebsiella* spp. (n = 419)

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	НЧ, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Ампициллин	2,4	10,5	87,1	97,6	256	256	0,25–256
Амоксициллин/клавуланат	46,8	19,3	33,9	53,2	12	64	0,12–256
Пиперациллин	34,4	5,7	59,9	65,6	256	256	1–256
Пиперациллин/тазобактам	70,7	8,8	20,5	29	4	256	0,5–256
Цефуроксим	45,6	11,2	43,2	54,4	16	256	0,75–256
Цефотаксим	64,2	18,9	16,9	35,8	3	256	0,016–256
Цефтриаксон	60,9	13,4	25,7	39,1	4	256	0,016–256
Цефтазидим	67,5	7,9	24,6	32,5	2	128	0,064–256
Цефепим	86,4	5,5	8,1	13,6	0,75	16	0,016–256
Имипенем	100	0	0	0	0,25	0,5	0,064–2
Ципрофлоксацин	86,6	8,1	5,3	13,4	0,064	2	0,004–32
Гентамицин	46,1	5,5	48,4	53,9	12	256	0,094–256
Амикацин	90,5	6,9	2,6	9,5	2	16	0,38–256

Таблица 6. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Enterobacter* spp. (n = 197)

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	НЧ, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Ампициллин	21,9	14,7	63,4	78,1	256	256	1–256
Амоксициллин/клавуланат	10,7	10,7	78,6	89,3	128	256	1–256
Пиперациллин	58,9	4	37,1	41,1	3	256	0,5–256
Пиперациллин/тазобактам	72,6	3,5	23,9	29,4	3	256	0,5–256
Цефуроксим	38,6	23,9	37,5	61,4	16	256	2–265
Цефотаксим	74,1	6,6	19,3	25,9	0,38	256	0,047–256
Цефтриаксон	72,1	7,1	20,8	27,8	0,38	256	0,016–256
Цефтазидим	77,2	1	21,8	22,8	0,75	256	0,19–256
Цефепим	94,9	2	3,1	5,1	0,064	3	0,016–256
Имипенем	100	0	0	0	0,38	1	0,125–3
Ципрофлоксацин	93,9	4,1	2	6,1	0,032	0,5	0,004–32
Гентамицин	76,7	2	21,3	23,3	1	256	0,125–256
Амикацин	96,9	2,6	0,5	3,1	2	3	0,75–256

Таблица 7. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Serratia* spp. (n = 106)

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	НЧ, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Ампициллин	3,8	0,9	95,3	96,3	256	256	4–256
Амоксициллин/клавуланат	2,8	1,9	95,3	97,2	256	256	4–265
Пиперациллин	13,2	19,8	67	86,8	256	256	1–256
Пиперациллин/тазобактам	46,7	32,4	21	53,3	24	256	0,75–256
Цефуроксим	0	2,8	97,2	100	256	256	12–256
Цефотаксим	74,5	15,1	10,4	25,5	4	32	0,25–256
Цефтриаксон	67,9	21,7	10,4	32,1	4	48	0,094–256
Цефтазидим	80,2	5,7	14,1	19,8	1	48	0,125–256
Цефепим	90,6	6,6	2,8	9,4	0,5	4	0,032–256
Имипенем	100	0	0	0	0,5	1	0,19–4
Ципрофлоксацин	74,5	14,2	11,3	25,5	0,25	8	0,016–32
Гентамицин	12,3	1,9	85,8	87,7	64	256	0,5–256
Амикацин	92,5	6,6	0,9	7,5	6	16	1–256

Таблица 8. Активность антибиотиков в отношении *Proteus spp.* (n = 261)

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	НЧ, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Ампициллин	29,5	1,9	68,6	70,5	256	256	0,19–256
Амоксициллин/клавуланат	67,8	20,3	11,9	32,2	6	32	0,38–256
Пиперациллин	62,5	8,4	29,1	37,5	1,5	256	0,094–256
Пиперациллин/тазобактам	91,6	5,3	3,1	8,4	0,5	6	0,094–256
Цефуроксим	49,4	3,1	47,5	50,6	12	256	0,25–256
Цефотаксим	80,1	7,3	12,6	19,9	0,032	256	0,016–256
Цефтриаксон	83,1	9,6	7,3	16,9	0,016	24	0,006–256
Цефтазидим	92,7	1,2	6,1	7,3	0,19	3	0,025–256
Цефепим	95,8	1,5	2,7	4,2	0,094	4	0,032–256
Имипенем	100	0	0	0	0,38	1,5	0,023–4
Ципрофлоксацин	90,4	4,2	5,4	9,6	0,032	0,75	0,006–32
Гентамицин	54	2,7	43,3	46	2	256	0,047–256
Амикацин	96,5	0,4	3,1	3,5	2	6	0,19–256

Таблица 9. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* (n = 198)

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	НЧ, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Пиперациллин	35,9	3,5	60,6	64,1	256	256	2–256
Пиперациллин/тазобактам	55,6	2	42,4	44,4	48	256	0,016–256
Цефотаксим	18,2	30,3	51,5	81,8	96	256	0,064–256
Цефтриаксон	11,6	33,3	55,1	88,4	96	256	0,047–256
Цефтазидим	37,3	15,7	47	62,7	24	96	0,25–256
Цефепим	48	46,4	5,6	52	12	24	0,032–256
Имипенем	97,5	0	2,5	2,5	0,38	1	0,064–32
Ципрофлоксацин	68,2	3,5	28,3	31,8	0,75	32	0,006–256
Гентамицин	30,3	8,1	61,6	69,7	24	256	0,023–256
Амикацин	90,4	2,5	7,1	9,6	2	12	0,125–256

Таблица 10. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* (n = 791)

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	НЧ, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Пиперациллин	55,5	1,5	43	44,5	32	256	0,25–256
Пиперациллин/тазобактам	70,4	2,8	26,8	29,6	16	256	0,25–256
Цефтазидим	89,3	6,4	4,3	10,6	3	12	0,094–256
Цефепим	86,6	11,3	2,2	13,5	3	12	0,064–256
Имипенем	81,1	13	5,9	18,9	3	8	0,125–32
Ципрофлоксацин	70,4	2,9	26,7	29,6	0,38	32	0,023–32
Гентамицин	38,9	6,5	54,6	61,1	96	256	0,064–256
Амикацин	93,4	4,1	2,5	6,6	4	12	0,25–256

ния МПК цефепима, чем цефтазидима (рис. 2).

Высокой активностью обладал имипенем, к которому не выявлено устойчивых штаммов *Klebsiella spp.*

Из β -лактамов антибиотиков наименьшей активностью против нозокомиальных штаммов *E. cloacae* обладали аминопенициллины, в том числе ингибиторозащищенные. Антисинегнойные пе-

нициллины были более активны. Однако количество чувствительных штаммов не превысило 70%.

Из цефалоспоринов наибольшей активностью характеризовался цефепим, нечувствительными к которому были 5,1% штаммов, для большинства штаммов МПК цефепима составила 0,064 мг/л, а цефтазидима – 1 мг/л (рис. 3).

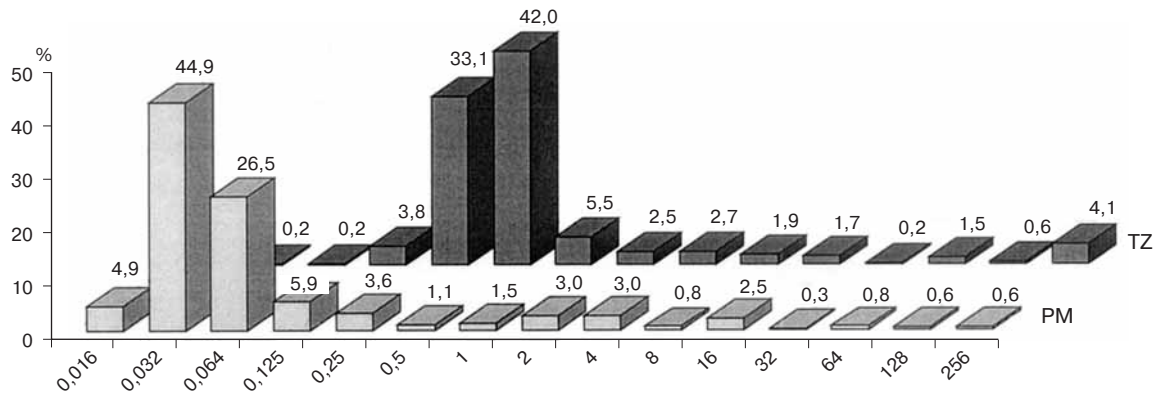


Рис. 1. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *E. coli*

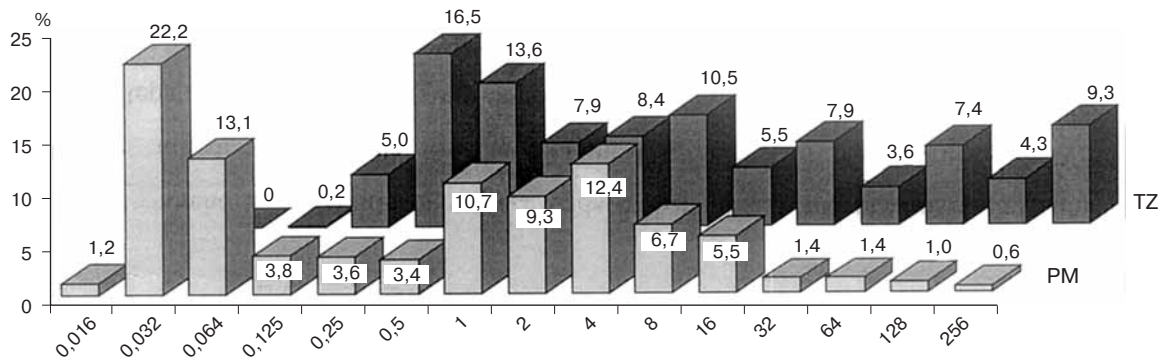


Рис. 2. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *Klebsiella* spp.

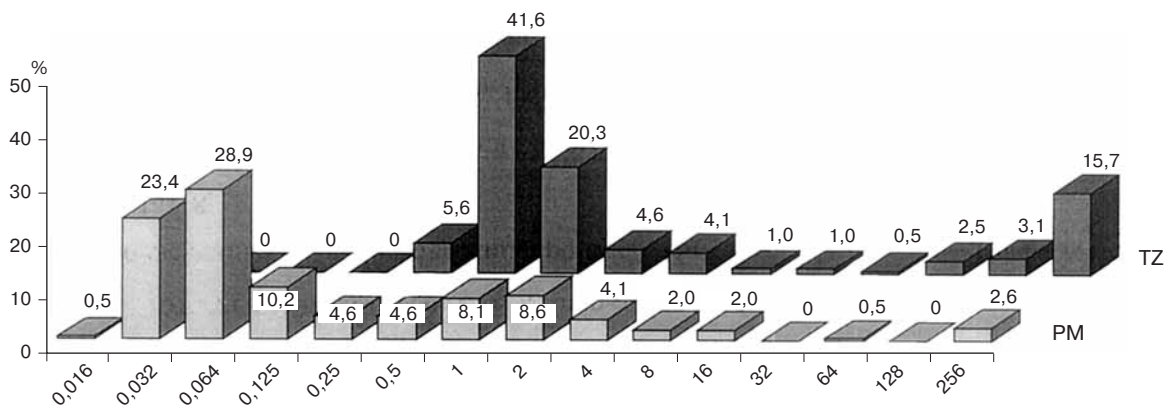


Рис. 3. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *Enterobacter* spp.

Штаммы *E. cloacae* были чувствительны к имипенему. Ципрофлоксацин имел выраженную активность в отношении штаммов *E. cloacae*. Устойчивость к нему составила около 6%. Амикацин по активности против штаммов *E. cloacae* находился на 2-м месте после имипенема.

В отношении *Serratia* spp. аминопенициллины и антисинегнойные пенициллины, в том числе ингибиторозащищенные, характеризовались крайне низкой активностью. Практически все штаммы были к ним устойчивы. Цефалоспорины обладали различной активностью против штаммов *Serratia* spp.

Цефепим проявил наибольшую активность из всех цефалоспоринов. Более 90% штаммов проявили к нему чувствительность по сравнению с таковой 74,5–80,2% штаммов к цефалоспорином III поколения. К имипенему все *Serratia* spp. были чувствительны. Активность цiproфлoксацина была сравнима с таковой цефалоспоринов III поколения. Амикацин значительно превосходил по активности гентамицин.

В отношении штаммов *Citrobacter* spp. ($n = 36$) из β -лактамов антибиотиков наибольшей активностью обладал имипенем. К нему были чувствительны все штаммы *Citrobacter* spp. Из цефалоспоринов наибольшую активность проявил цефепим. Нечувствительными к нему оказались 11,1% штаммов. Устойчивость к цефуроксиму, цефотаксиму, цефтриаксону и цефтазидиму составила 33,3, 27,8, 27,8 и 16,7% соответственно. К цiproфлoксацину все штаммы были чувствительны. Гентамицин обладал умеренной активностью – 19,4% устойчивых *Citrobacter* spp., в то время как к амикацину устойчивых штаммов не выявлено.

Ампициллин обладал очень низкой активностью в отношении штаммов *Proteus* spp. К пиперациллину/тазобактаму устойчивость составила меньше 10%, в то время как к амоксициллину/клавуланату и пиперациллину – более 30%. Цефалоспорины III–IV поколений имели более выраженную активность. Наибольшую активность проявил цефепим, МПК₉₀ которого составила лишь 0,094 мг/л. Активность амикацина несколько уступала таковой имипенема, но была значительно больше, чем гентамицина.

Аминопенициллины обладали крайне низкой активностью в отношении нозокомиальных штаммов *Morganella morganii* ($n = 21$). Так, к ампициллину не выявлено чувствительных штаммов, к амоксициллину нечувствительными были 95,2%. Активность антисинегнойных пенициллинов была значительно выше. К пиперациллину нечувствительными были 19% штаммов, к пиперациллину/тазобактаму – 4,8%.

Цефалоспорины III–IV поколений были высокоактивны против *M. morganii*. К цефепиму и цефтриаксону все штаммы проявили чувствительность к цефотаксиму и цефтазидиму, устойчивость составила 4,8 и 14,3% соответственно. К имипенему все штаммы были чувствительны. Нечувствительными к цiproфлoксацину были 4,8% штаммов. Амикацин превосходил по активности гентамицин. К нему были нечувствительны 4,8% штаммов, к гентамицину – 23,8%.

Из пенициллинов наибольшей активностью против штаммов *Providencia* spp. ($n = 15$) отличался

пиперациллин/тазобактам, к которому нечувствительными были 6,7% штаммов против 86,7, 86,7 и 80% – к ампициллину, амоксициллину/клавуланату и пиперациллину соответственно. Активность цефуроксима была низкой – 73,3% нечувствительных штаммов.

Устойчивость к цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму и цефепиму составила 6,7, 6,7, 0 и 6,7% соответственно. Нечувствительными к имипенему выявлены 46,7% штаммов *Providencia* spp. Цiproфлoксацин обладал низкой активностью – 73,3% устойчивых штаммов.

Значительно отличалась активность аминогликозидов. Нечувствительными к гентамицину были 86,7% штаммов. К амикацину все штаммы *Providencia* spp. были чувствительны.

Практически все антибиотики, за исключением имипенема и амикацина, имели низкую активность против нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. К пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму нечувствительными были более 40% штаммов, к цефалоспорином III–IV поколений – более 50%. Однако больше половины штаммов *Acinetobacter* spp. проявили промежуточную резистентность к цефепиму, в то время как к цефтазидиму были резистентными (рис. 4).

Наибольшую активностью обладал имипенем, нечувствительными к которому были менее 3% штаммов. Активность амикацина несколько уступала таковой имипенема, но была значительно больше, чем гентамицина.

Антисинегнойные пенициллины обладали низкой активностью в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*. Значительно более активны были цефалоспорины с антисинегнойной активностью и карбапенемы. Активность цефепима была сравнима с таковой цефтазидима. Резистентных к цефепиму штаммов *P. aeruginosa* было меньше (2,2%), чем к цефтазидиму (4,3%).

Для большинства штаммов МПК цефепима и цефтазидима варьировала от 1 до 16 мг/л (рис. 5). Устойчивость к этим антибиотикам составила меньше 20%. Активность цiproфлoксацина была как у пиперациллина/тазобактама. Как и в отношении других микроорганизмов, активность амикацина оказалась значительно выше, чем гентамицина.

Обсуждение результатов исследования

При характеристике микроорганизмов использовали как общепринятые показатели – «чувствительные» (Ч), «умеренно резистентные» (УР) и «резистентные» (Р), так и термин «нечувствительные» (НЧ) штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы. Этот

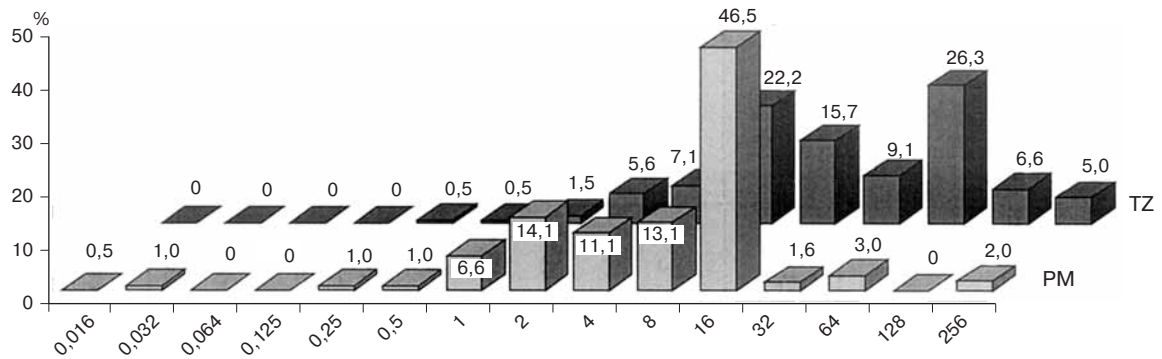


Рис. 4. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *Acinetobacter* spp.

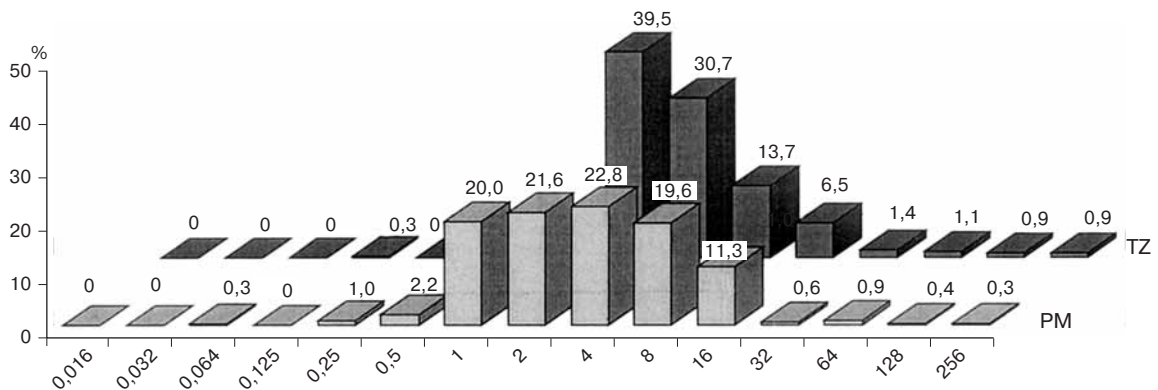


Рис. 5. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *P. aeruginosa*

показатель используется, например, *Европейской системой по надзору за антибиотикорезистентностью* (EARSS) [7], в исследованиях по антибиотикорезистентности.

β -Лактамные антибиотики

При анализе полученных данных исследованные микроорганизмы целесообразно разделить на группы в соответствии с их способностью формировать различные механизмы резистентности [5].

К первой группе могут быть отнесены *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*.

Для *E. coli* характерен крайне низкий уровень продукции хромосомных β -лактамаз класса C (AmpC), вследствие чего подавляющее большинство штаммов сохраняет чувствительность к аминопеницилинам и цефалоспорином.

Штаммы *K. pneumoniae* вырабатывают хромосомные β -лактамазы класса A (SHV-1 и родственные ферменты), которые обеспечивают различную устойчивость к аминопеницилинам, антисинегнойным пеницилинам и цефалоспорином I по-

коления в зависимости от уровня экспрессии. Считается, что все штаммы *K. pneumoniae* обладают природной устойчивостью к антибиотикам перечисленных групп, но сохраняют чувствительность к цефалоспорином II–IV поколений.

Для штаммов *P. mirabilis* не характерна продукция хромосомных β -лактамаз. Как правило, они чувствительны к аминопеницилинам, антисинегнойным пеницилинам и цефалоспорином. Однако эти микроорганизмы часто способны продуцировать плазмидные пеницилиназы (TEM-1, TEM-2, SHV-1, OXA-1 и др.), обеспечивающие устойчивость к пеницилинам, а также β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС).

Особенность БЛРС-продуцирующих микроорганизмов – устойчивость не только к аминопеницилинам, но и к цефалоспорином I–III поколений. БЛРС чувствительны к ингибиторам β -лактамаз, и продуцирующие их штаммы могут сохранять чувствительность к ингибиторозащищенным β -лактамам антибиотикам [5].

Вторая группа включает в себя *Enterococcus*

bacter spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* и *Providencia rettgeri*.

Для них характерна индуцибельная продукция хромосомных AmpC β -лактамаз [5]. Штаммы с индуцибельной экспрессией AmpC проявляют устойчивость только к аминопенициллинам и цефалоспорином I поколения. Однако отдельные мутантные штаммы, вырабатывающие AmpC на стабильно высоком уровне, оказываются резистентными к аминопенициллинам, антисинегнойным пенициллинам, цефалоспорином I–III поколений, а также к ингибиторозащищенным β -лактамам антибиотикам, поскольку ингибиторы β -лактамаз неактивны в отношении AmpC β -лактамаз [5, 8].

Третья и четвертая группы – *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa* соответственно. Механизмы устойчивости этих видов бактерий к β -лактамам чрезвычайно разнообразны и могут включать продукцию β -лактамаз всех известных молекулярных классов, снижение проницаемости наружной мембраны и активный транспорт антибиотиков из клетки.

Важно, что как представители семейства *Enterobacteriaceae*, так и неферментирующие грамотрицательные палочки способны одновременно продуцировать несколько β -лактамаз. В результате могут появляться необычные фенотипы устойчивости.

E. coli, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp.

Из пенициллинов самой низкой активностью характеризовался ампициллин. Устойчивость к нему составила у штаммов *E. coli* почти 50%. Высокая резистентность к ампициллину у *K. pneumoniae* и *Proteus* spp. была ожидаема. Она объясняется характерными для этих микроорганизмов механизмами устойчивости.

Низкой активностью в отношении исследованных штаммов характеризовался также пиперациллин. К нему нечувствительными были 40,9% *E. coli*, 65,6% *Klebsiella* spp. и 37,5% *Proteus* spp. Высокий уровень устойчивости к пиперациллину у *E. coli* и *P. mirabilis*, вероятно, связан с продукцией плазмидных β -лактамаз, тогда как у *K. pneumoniae* и *P. vulgaris* дополнительным фактором устойчивости может быть высокий уровень продукции видоспецифических хромосомных β -лактамаз [9].

Устойчивость к пиперациллину у штаммов *E. coli* в данном исследовании была выше, чем во Франции, где нечувствительными к пиперациллину были 30,2% [10]. У штаммов *Proteus* spp. в России также отмечена более высокая устойчивость к пиперациллину. Так, во Франции нечувствитель-

ными к пиперациллину были 21,4% штаммов *P. mirabilis*. Среди *P. vulgaris* устойчивых изолятов не было [10].

Обращает на себя внимание низкая активность амоксицилина/клавуланата против нозокомиальных штаммов энтеробактерий. Известно, что сниженная чувствительность к ингибиторозащищенным β -лактамам может быть связана с продукцией определенных видов β -лактамаз, например AmpC и ОХА, и ингибиторорезистентных производных ТЕМ [5], снижением проницаемости наружной мембраны [5] или с одновременной экспрессией нескольких β -лактамаз, включая пенициллиназы и БЛРС, каждая из которых может подавляться ингибиторами. Последний из перечисленных механизмов устойчивости, вероятно, наиболее характерен для нозокомиальных штаммов, выделяемых в стационарах лечебно-профилактических учреждений России [11].

При сравнении полученных данных с результатами других исследований частота устойчивых к амоксициллину/клавуланату штаммов *E. coli* практически не отличалась. Так, если в нашем исследовании устойчивость *E. coli* составила 36,7%, то во Франции – 33,3% [10].

У штаммов *Klebsiella* spp. выявлены различия в устойчивости к амоксициллину/клавуланату. В России устойчивыми были 53,2% штаммов *Klebsiella* spp. Во Франции устойчивость у *K. pneumoniae* была 23,2%, у *K. oxytoca* – 19,7%. Среди штаммов *Proteus* spp. также отмечена более значительная резистентность к амоксициллину/клавуланату. Так, если, по нашим данным, устойчивость составила 32,2%, то во Франции нечувствительными были 10,2% *P. mirabilis* и 12% *P. vulgaris*.

Как видно из представленных данных, из цефалоспоринов наибольшей активностью в отношении рассматриваемой группы энтеробактерий обладал цефепим.

При сравнении с результатами многоцентровых исследований в других странах отмечается несколько большая резистентность к цефепиму в России (табл. 11).

Так, в Японии резистентны 0,5% штаммов *E. coli* [12], в Турции – 1,1% [13], в России – 4,9%. Наиболее вероятная причина более высокой устойчивости к цефепиму в России – рост распространенности БЛРС СТХ-М-типа [11], которые способны более эффективно расщеплять данный препарат [5]. Устойчивость к цефтазидиму у *E. coli* в России была выше, чем в США и странах Европы (табл. 11). Только в Турции выявлен уровень устойчивости к цефтазидиму, превышающий таковой в России – 18% [13].

Таблица 11. Устойчивость (Р+УР) к антибиотикам нозокомиальных штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.* в России, Европе и США, %

	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>P. mirabilis</i>		
	Россия	Европа [16]	США [15]	Россия	Европа [16]	США [15]	Россия	Европа [17]	США [15]
Ампициллин	48,5	НД	НД	98,4	НД	НД	70,5	НД	НД
Амоксициллин/ клавуланат	36,5	НД	НД	56,5	НД	НД	32,2	НД	НД
Пиперациллин	40,9	НД	НД	69	НД	НД	37,5	НД	НД
Пиперациллин/ тазобактам	5,7	13,1	7,5	31,2	48,6	13,1	8,4	3,9	6,7
Цефуроксим	19,5	НД	НД	58,3	НД	НД	50,6	НД	НД
Цефотаксим	11,2	НД	3,2	38,3	НД	7,2	19,9	8,3	0,6
Цефтриаксон	11,6	НД	2	42	НД	7,1	16,9	НД	0,3
Цефтазидим	8,1	2,8	4,1	35,2	45,8	11,4	7,3	6,1	1,4
Цефепим	4,9	НД	1,8	14,7	НД	4,7	4,2	4,9	2,7
Имипенем	0	2,1	0	0	0	0	0	7,7	0
Ципрофлоксацин	9,5	11	6,5	14,4	18,1	8,7	9,6	14,1	10
Гентамицин	21	17,2	6,2	57,5	47,2	8,3	46	15,6	7,5
Амикацин	1,9	НД	0,8	10,2	НД	1,9	3,5	НД	0,8

Примечание: НД – нет данных.

В целом в России устойчивость *E. coli* к цефалоспорином мало отличалась от таковой в стационарах Москвы. Так, например, устойчивость к цефтазидиму в нашем исследовании составила 8,1%, в Москве – 5,0% [14]. Устойчивость к цефтриаксону в проведенных исследованиях составила 11,6 и 12%, к цефепиму – 4,9 и 3,0% соответственно. В обоих исследованиях активность цефепима несколько превосходила таковую цефалоспоринов III поколения против нозокомиальных штаммов *E. coli*.

Штаммы *K. pneumoniae* в России обладали большей резистентностью к цефалоспорином, чем в США и странах Европы (табл. 11). Как и в случае с *E. coli*, очевидная причина этого – распространенность БЛРС-продуцирующих штаммов [5]. Однако в Турции устойчивость к цефтазидиму была значительно выше, чем в России – 57,4 и 32,5% соответственно [13].

Хорошо известно, что β -лактамазы расширенного спектра могут обладать разной гидролитической активностью в отношении отдельных цефалоспоринов III поколения. В результате уровни устойчивости к цефотаксиму и цефтазидиму могут существенно различаться, как, например, в Турции [13].

В исследовании, проведенном в России, устойчивость штаммов *Klebsiella spp.* к цефалоспорином III поколения практически не различалась. Цефалоспорин IV поколения – цефепим – превосходил по активности цефалоспорины III поколения в от-

ношении штаммов *Klebsiella spp.*, как и против *E. coli* (табл. 4, 5).

Следует, однако, учитывать, что, согласно рекомендациям NCCLS [6], все штаммы *E. coli* и *Klebsiella spp.*, продуцирующие БЛРС, должны рассматриваться как устойчивые ко всем цефалоспорином независимо от наблюдаемой к ним *in vitro* устойчивости.

В отношении штаммов *Proteus spp.* в нашем исследовании цефепим был более активен, чем цефалоспорины III поколения. Подобные результаты получены в странах Европы (табл. 11). Уровень устойчивости к цефалоспорином III поколения составил меньше 10%, то есть в России цефалоспорины III поколения сохраняют умеренную активность против штаммов *Proteus spp.*

Enterobacter spp., *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*

При формальном учете результатов тестирования ампициллин обладал активностью против этих микроорганизмов. Однако, несмотря на полученную *in vitro* активность ампициллина против ряда штаммов *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.* и *Providencia spp.*, ее нельзя расценивать как клинически значимую, поскольку ампициллин способен индуцировать продукцию хромосомных β -лактамаз у этих бактерий, что в конечном итоге приводит к неэффективности терапии [5].

Активность амоксициллина/клавуланата, несмотря на несколько большую ее выраженность *in vitro*, также не должна расцениваться как клинически значимая. Это обусловлено тем, что клавулановая кислота, с одной стороны, является сильным индуктором хромосомных β -лактамаз, вырабатываемых данными микроорганизмами, а с другой стороны, не способна защитить ампициллин от действия этих β -лактамаз [5].

Пиперациллин и пиперациллин/тазобактам обладали более выраженной активностью против данных бактерий. В США уровень устойчивости у штаммов *Enterobacter* spp. к этим антибиотикам был сходным с таковым в России и составил 40 и 27% против 41,1 и 29,4% соответственно [18]. Подобный уровень устойчивости выявлен также у штаммов *E. cloacae* во Франции – 43,9 и 27,5% соответственно [10].

Из цефалоспоринов наиболее активным против *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и *Serratia* spp. был цефепим (табл. 4–6). Это объясняется тем, что представители этих родов, как правило, продуцируют хромосомные β -лактамазы класса AmpC, которые гидролизуют цефалоспорины I–III поколений и не активны против цефалоспоринов IV поколения [5].

Подобные результаты получены в стационарах лечебно-профилактических учреждений Москвы: к цефотаксиму нечувствительными были 21,9% штаммов *Enterobacter*, 26,1% *Citrobacter* и 21,4% *Serratia*. [19]. К цефтазидиму устойчивыми были 18,8, 30,4 и 14,3% перечисленных штаммов соответственно. Суммарная резистентность представителей родов *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* и *Providencia* к цефепиму в стационарах Москвы составила 11% [14].

При анализе данных, полученных зарубежными исследователями, также обращает внимание более высокая активность цефепима, чем цефалоспоринов III поколения, в отношении штаммов *Enterobacter* spp. Так, например, в Турции нечувствительными к цефотаксиму были 40,3% штаммов, к цефтазидиму – 42,7%, в то время как к цефепиму – только 6,7% [13].

Во Франции также отмечается более высокая активность цефепима, чем цефалоспоринов III поколения, в отношении цитробактеров и серраций: *Citrobacter* spp. оказались нечувствительными в 31,2% случаев к цефотаксиму, в 34,4% – к цефтазидиму и все были чувствительными к цефепиму; 36,5% штаммов *Serratia* spp. были устойчивы к цефотаксиму, 2% – к цефтазидиму и все были чувствительными к цефепиму [10].

Из β -лактамов антибиотиков наибольшая активность в отношении штаммов *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. проявилась у имипенема.

Почти все штаммы этих видов были к нему чувствительны. Однако в клиниках Москвы обнаружены штаммы *E. cloacae* и *Citrobacter freundii*, нечувствительные к имипенему. Их частота в указанных клиниках составила 3,1 и 11,4% соответственно [19].

По данным исследования MYSTIC (*Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*), в 1999 г. в Италии 2,7% штаммов были устойчивы к имипенему, все штаммы *Citrobacter* spp. и *Serratia* spp. были чувствительны. В 2000 г. все исследованные представители этих родов сохраняли чувствительность к имипенему [20].

В нашем исследовании из всех энтеробактерий только штаммы *Providencia* spp. обладали резистентностью к имипенему. Из 15 штаммов *Providencia* spp. нечувствительными к имипенему были 7 изолятов, причем один (6,7%) с МПК=32 мг/л.

P. aeruginosa

Наиболее высокая резистентность у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* среди β -лактамов антибиотиков отмечена к антисинегнойным пенициллинам – пиперацилину (44,5%) и пиперациллин/тазобактаму (29,6%). Более высокая активность пиперациллина/тазобактама по сравнению с таковой пиперациллина свидетельствует о том, что у ряда штаммов устойчивость к пиперацилину, очевидно, связана с продукцией плазмидных β -лактамаз класса A, подавляемых ингибиторами [21].

У штаммов, исследованных за рубежом, плазмидные β -лактамазы класса A, видимо, не имеют широкого распространения. В результате активность пиперациллина/тазобактама не намного выше, чем у пиперациллина. Так, по данным исследования SENTRY, из всех штаммов *P. aeruginosa* нечувствительными к пиперацилину были в странах Европы – 14,4–26,2%, в США – 12,1–17,3%. Различия в количестве нечувствительных штаммов к пиперацилину и пиперацилину/тазобактаму составили 0–4,5% в Европе, 2,0–2,9% – в США [22].

Следует отметить, что уровень устойчивости к пиперацилину и пиперацилину/тазобактаму, полученный в зарубежных исследованиях, ниже выявленного в нашем исследовании (табл. 12).

На втором месте по активности против *P. aeruginosa* был имипенем. Резистентность штаммов *P. aeruginosa* к имипенему обусловлена, как правило, мутацией, сопровождающейся утратой поринового белка OprD [21]. В таком случае эти микроорганизмы устойчивы к имипенему при сохранении чувствительности к меропенему.

Другим механизмом резистентности может быть продукция металлоферментов [21]. В последние годы появилось множество сообщений о выделении

Таблица 12. Устойчивость (Р+УР) к антибиотикам нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. в России, США и Европе, %

Антибиотик	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		<i>A. baumannii</i>
	Россия	Европа [16]	США [23]	Россия	Европа [24]	США [23]
Пиперациллин	44,5	НД	НД	64,1	83	НД
Пиперациллин/тазобактам	29,6	8,7	8,8	44,4	74,3	НД
Цефотаксим	НД	НД	НД	81,8	НД	НД
Цефтриаксон	НД	НД	НД	88,4	НД	НД
Цефтазидим	10,6	30,6	16,9	62,7	75,9	44,9
Цефепим	13,5	НД	19,2	52	64,6	46,8
Имипенем	18,9	26,5	19,7	2,5	11,6	3,4
Ципрофлоксацин	29,6	44,9	24,3	31,8	69,1	50,8
Гентамицин	61,1	44,5	22,9	69,7	65,3	47
Амикацин	6,6	НД	6,9	9,6	68,5	18,4

клинических нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам за счет продукции цинксодержащих β -лактамаз [25, 26].

Полученный в нашем исследовании уровень нечувствительных к имипенему штаммов (18,%) был ниже, чем в Европе (табл. 12). В Турции нечувствительными к имипенему были 54,3% штаммов *P. aeruginosa* [16]. Анализ базы данных TSN показал стабильный уровень устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к имипенему – 21,6–22,5% в 1998–2002 гг. [27].

Наиболее активными в отношении *P. aeruginosa* из β -лактамовых антибиотиков были цефепим и цефтазидим (табл. 12). Если умеренно резистентных штаммов к цефепиму было больше, чем к цефтазидиму, то резистентных – меньше. В других исследованиях получены сходные результаты активности этих двух цефалоспоринов против *P. aeruginosa*.

В Бельгии цефепим и цефтазидим также имели сходную активность против штаммов *P. aeruginosa*. Однако уровень нечувствительных к ним штаммов составил 49,5 и 41% соответственно [28].

Acinetobacter spp.

Штаммы *Acinetobacter* spp. характеризовались более выраженной устойчивостью к антибиотикам, чем другие грамотрицательные бактерии. Механизмы резистентности ацинетобактеров к β -лактамовым антибиотикам наименее изучены. У отдельных штаммов *Acinetobacter* spp. различными исследователями выявлены β -лактамазы разных групп. Описаны TEM-1 и CARB β -лактамазы, гидролизующие пенициллины и цефалоспорины I–II поколений [27], а также β -лактамазы расширенного спектра (типа PER-1) и хромосомные β -лактамазы, гиперпродукция которых обуславливала устойчивость к цефалоспорином I–IV поколений [29].

Резистентность к карбапенемам может быть связана с продукцией металлоферментов [30], снижением проницаемости наружной мембраны в результате потери транспортных белков молекулярной массой 22 и 35 кДа, изменением пенициллинсвязывающих белков [29].

Данные о чувствительности штаммов *Acinetobacter* spp. к различным β -лактамовым антибиотикам в нашем исследовании существенно не отличались от результатов, полученных в США (табл. 12). Активность цефтазидима в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. в США была несколько выше, чем в России. У цефепима активность была сходной с таковой цефтазидима.

В исследовании SENTRY, проведенном в странах Латинской Америки в 1997–1999 гг., нозокомиальные штаммы *Acinetobacter* spp. обладали более выраженной резистентностью ко всем β -лактамовым антибиотикам [31]. К пиперациллину и пиперациллин/тазобактаму нечувствительными были 83 и 74,3% штаммов соответственно. Устойчивость к цефтазидиму и цефепиму превышала российские данные более чем на 10% и составила 75,9 и 64,6% соответственно. Устойчивость к имипенему была выше более чем в 4 раза – 11,6%.

Ципрофлоксацин

Как известно, устойчивость к ципрофлоксацину у грамотрицательных бактерий формируется или за счет модификации мишени действия фторхинолонов (ДНК-гиразы, реже топоизомеразы IV), или в результате активации систем активного выведения антибиотиков из клетки [32]. Такие механизмы характерны как для представителей семейства *Enterobacteriaceae*, так и для неферментирующих грамотрицательных бактерий. Однако отмечено, что у неферментирующих грамотрицательных бак-

терий устойчивость к фторхинолонам формируется быстрее и достигает большего уровня [32].

Так, в проведенном исследовании ципрофлоксацин обладал хорошей активностью против нозокомиальных энтеробактерий. Исключение составили *Providencia* spp. и *Serratia* spp., из которых 73,3 и 25,5% штаммов были соответственно нечувствительными к ципрофлоксацину. В отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий ципрофлоксацин обладал умеренной активностью (табл. 12).

Резистентность *E. coli* к ципрофлоксацину была на уровне устойчивости в странах Европы в 1997–1999 гг. Так, если в России нечувствительными были 9,5% штаммов, то в Европе – от 1,0 до 6,2% [16]. Однако в 2000 г. в Европе отмечен рост резистентности кишечной палочки к ципрофлоксацину до 25,6%. В Италии также наблюдался более высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину. По данным исследования MYSTIC, нечувствительными к ципрофлоксацину в 1998–2000 гг. были 45,7–31,6% штаммов *E. coli* [20]. В США резистентность нозокомиальных штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину была невысокой (табл. 11).

У штаммов *Klebsiella* spp. устойчивость к ципрофлоксацину была несколько выше, чем у *E. coli*, и составила 13,4%. В Европе резистентность к ципрофлоксацину была несколько выше и составила 9,8–22,3% [16], в то время как в США нечувствительными были 8,7% нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* [15].

Резистентность штаммов *Enterobacter* spp. к ципрофлоксацину была сходной в России, Европе и США. Так, нечувствительными, по данным многоцентровых исследований, были 6,1, 6,7 и 6,3% исследованных штаммов соответственно [15, 16].

Устойчивость к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* в нашем исследовании была ниже, чем в странах Европы, и сходной с результатами, полученными в США (табл. 12).

Активность ципрофлоксацина в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. была ниже, чем в клиниках Москвы, где резистентными к ципрофлоксацину были 22,2% штаммов [19]; в нашем исследовании – 31,8%. В США отмечен более значительный уровень устойчивости к ципрофлоксацину, где нечувствительными выявлены в 1998–2001 гг. 46,4–55,1% штаммов *Acinetobacter* spp., выделенных у пациентов в ОРИТ [23].

Аминогликозиды

Амикацин значительно превосходил по активности гентамицин в отношении всех исследованных микроорганизмов. Это может объясняться осо-

бенностью формирования механизмов резистентности к аминогликозидам у грамотрицательных бактерий. Основным механизмом устойчивости грамотрицательных бактерий к аминогликозидам – продукция модифицирующих ферментов, в результате чего измененный аминогликозид теряет свою активность [33].

В России у грамотрицательных бактерий распространены несколько видов таких ферментов. Основные из них – ферменты, модифицирующие гентамицин, тобрамицин [ANT(2')] и гентамицин, тобрамицин и нетилмицин [AAC(3)-V]. Ферменты, модифицирующие амикацин, такие, как APH(3')-VI, встречаются редко. Продукция их наиболее характерна для штаммов *Acinetobacter* spp. [34].

Следует отметить, что уровень резистентности энтеробактерий к гентамицину в стационарах России значительно превосходил таковой в США. Так, если, по данным нашего исследования, нечувствительными к гентамицину были 21% *E. coli*, 53,9% *Klebsiella* spp., 23,3% *Enterobacter* spp., 87,7% *Serratia* spp., 46% *Proteus* spp., то в США устойчивость этих микроорганизмов к гентамицину составила 6,2, 8,3, 7,5, 8,5 и 7,5% соответственно. В странах Европы уровень устойчивости к гентамицину был выше, чем в США, но ниже, чем в России.

По данным многоцентрового исследования MYSTIC, в 2000 г. устойчивость к гентамицину в Европе у *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* составила 17,8, 26,6 и 14,5% соответственно [16]. Существенных различий в уровне устойчивости к амикацину у энтеробактерий в нашем исследовании, в странах Европы и США не выявлено.

Необходимо обратить внимание на высокий уровень устойчивости к гентамицину у *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. в стационарах России. Он значительно превосходит резистентность, выявленную в США и в странах Европы (табл. 12).

Амикацин имел сравнимую активность в отношении штаммов *P. aeruginosa* как в США, так и в России. В отношении штаммов *Acinetobacter* spp. активность амикацина в стационарах России была выше, чем в США и Европе.

Заключение

Грамотрицательные нозокомиальные возбудители инфекций в ОРИТ характеризуются высокой резистентностью ко многим антибактериальным препаратам. Из антибиотиков цефалоспоринового ряда наибольшей активностью против грамотрицательных возбудителей обладает цефалоспорин IV поколения цефепим, который можно использовать как препарат выбора при лечении нозокомиальных инфекций.

Полученные данные отражают картину резистентности грамотрицательных возбудителей инфекций в целом в стране. Однако при выборе ан-

тибиотиков для эмпирической терапии необходимы локальные данные об антибиотикорезистентности.

Литература

1. Stratchounski L., Reshedko G., Stetsiouk O., Kretchikova O., Riabkova E. Results of Russian country-wide surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria (NGNB) from 28 intensive care units (ISUs). 41st ICAAC; 2001 Sep–Dec, Chicago, USA. p. 113.
2. Courvalin P. Evolutionary strategy of antibiotic resistance. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2002;157:301-8; discussion 308-9.
3. Franklin G.A., Moore K.B., Snyder J.W., Polk H.C. Jr., Cheadle W.G. Emergence of resistant microbes in critical care units is transient, despite an unrestricted formulary and multiple antibiotic trials. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3:135-44.
4. Kessler R.E. Cefepime microbiologic profile and update. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:331-6.
5. Livermore D.M. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
6. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement, M100-S11 2001;21(1).
7. Bronzwaer S.L.A.M., Goettsch W., Ollson-Liljequist B., Weil M.C.J., Vatopoulos A.C., Sprenger M.J.W. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organization. *Eurosurveillance* 1999;4:41.
8. Kuck N.A., Jakobus N.V., Petersen P.J., Weiss W.J., Testa R.T. Comparative *in vitro* and *in vivo* activities of piperacillin combined with the β -lactamase inhibitors tazobactam, clavulanic acid and sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1964-9.
9. Jacoby G.A., Medeiros A.A. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1697-704.
10. Sirot J., Nicolas-Chanoine M.H., Chardon H., et al. Susceptibility of *Enterobacteriaceae* to β -lactam agents and fluoroquinolones: a 3-year survey in France. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:207-13.
11. Stratchounski L., Edelstein I., Narezkina A., Edelstein M., Pimkin M. *In vitro* activity of cefoperazone/sulbactam vs amoxicillin/clavulanic acid and piperacillin/tazobactam against extended-spectrum beta-lactamase (БЛРС)-producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Proceedings of the 12th ESCMID, 2002 Apr 24–27, Milan, Italy. p. 1413.
12. Yamaguchi K., Mathai D., Biedenbach D.J., et al. Evaluation of the *in vitro* activity of six broad-spectrum beta-lactam antimicrobial agents tested against over 2000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:123-34.
13. Pfaller M.A., Korten V., Jones R.N., et al. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for seven broad-spectrum β -lactams in Turkey using the E-test method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:65-73.
14. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахметова Л.И. и др. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax»). *Антибиотики и химиотер* 1999;44:7-16.
15. Karlowsky J.A., Jones M.E., Thornsberry C. Trends in antimicrobial susceptibilities among *Enterobacteriaceae* isolated from hospitalized patients in United States from 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1672-80.
16. Garcia-Rodriguez J.A., Jones R.N., and the MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) program. *J Chemother* 2002;14:25-32.
17. Mutnick A.H., Turner P.J., Jones R.N. Emerging antimicrobial resistances among *Proteus mirabilis* in Europe: report from the MYSTIC program (1997–2001). *J Chemother* 2002;14:253-8.
18. Neuhauser M.M., Weinstein R.A., Rydman R., et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003;289:885-8.
19. Сидоренко С.В., Резван С.П., Сперанская О.Н. и др. Сравнительная активность *in vitro* ампициллина, цефоперазона, их комбинаций с сульбактамом, а также других антибиотиков в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов. *Антибиотики и химиотер* 1994;39:10-20.
20. Fontana R., Lo Cascio G., Giacobone E., Romero E., Cipriani P., Sessa R., Franchino L. Resistance surveillance in Italy: four-year results from the MYSTIC program. *J Chemother* 2002;14:323-31.
21. Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634-40.
22. Gales A.C., Jones R.N., Turnidge J., Rennie R., Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the Global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. *Clin Infect Dis* 2002;32 (Suppl 2):S146-55.
23. Karlowsky J.A., Draghi D.C., Jones M.E., et al. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1681-8.

24. Gales A.C., Jones R.N., Forward K.R., et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–1999). *Clin Infect Dis* 2001;32 (Suppl 2):S104-13.
25. Cornaglia G., Mazzariol A., Lauretti L., Rossolini G.M., Fontana R. Hospital outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-I, a novel transferable metallo- β -lactamase. *Clin Infect Dis* 2000;31:1119-25.
26. Nordmann P., Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-31.
27. Sahn D.F., Draghi D.C., Master R.N., Thornsberry C., Jones M.E., Karlowsky J.A., Critchley I.A. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance update: U.S. resistance trends from 1998 to 2001. Proceedings of the 42nd ICAAC, 2002 Sep 27–30, San Diego, USA. p. 91.
28. Eldere J.V. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:347-52.
29. Kwon N.Y., Kim J.D., Pai H.J. The resistance mechanisms of β -lactam antimicrobials in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Korean J Intern Med* 2002; 17:94-9.
30. Sugino Y., Linuma Y., Nada T. Et al. Antimicrobial activities and mechanisms of carbapenem resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *Kansenshogaku Zasshi* 2001;75:662-70.
31. McDonald L.C. Understanding and controlling the threat of multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. *Seminare of Infection Control* 2001;1:191-201.
32. Jalal S., Wretling B. Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 1998;4:257-61.
33. Coleman K., et al. Bacterial resistance mechanisms as therapeutic targets. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:1091-116.
34. Решедько Г.К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001;3:111-25.

УДК 616.33/.34-008.87-085.331

Место пробиотиков в терапии инфекций желудочно-кишечного тракта у человека

А. Салливан, К. Норд

Отделение микробиологии, патологии и иммунологии, Каролинский институт, Университетский госпиталь Хаддинга, Стокгольм, Швеция

Переведена и печатается с согласия авторов и редакции «International Journal of Antimicrobial Agents» 2002; 20:313-9.

Проведено множество исследований эффективности различных пробиотиков в лечении и профилактике инфекций желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто с этой целью используются микроорганизмы-продуценты молочной кислоты, такие, как лакто- и бифидобактерии, являющиеся представителями нормальной микрофлоры кишечника человека. В исследованиях *in vitro* и экспериментах на животных показано, что микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, препятствуют колонизации желудочно-кишечного тракта *Helicobacter pylori* и различными энтеропатогенами. Продемонстрирована эффективность пробиотиков в лечении

ротавирусной инфекции, а также препаратов, содержащих *Saccharomyces boulardii*, для профилактики антибиотикоассоциированной диареи. Показано, что некоторые штаммы, содержащиеся в препаратах пробиотиков, предотвращают развитие рецидивов воспалительных заболеваний кишечника. Раскрытие механизмов действия и установление истинного клинического значения пробиотиков требует проведения дополнительных стандартизованных и хорошо организованных клинических исследований.

Ключевые слова: пробиотики, инфекции желудочно-кишечного тракта, диарея.

The Place of Probiotics in Human Intestinal Infections

A. Sullivan, C.E. Nord

Department of Microbiology, Pathology and Immunology, Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden

Reprinted from «International Journal of Antimicrobial Agents» 2002; 20:313-9 – with permission from Elsevier. (The translation has not been reviewed by Elsevier prior to printing).

A number of studies have been carried out on the effect of several probiotic species on treatment and prevention of intestinal infections. The most commonly used microorganisms are lactic-acid producing bacteria such as lactobacilli and bifidobacteria belonging to the human normal microflora. *In vitro* and animal studies have shown that probiotic microorganisms interfere with the colonization of

Helicobacter pylori and of enteropathogenic microorganisms. In humans the significance is more uncertain. Clinically significant benefits of probiotics have been demonstrated in the treatment of rotavirus induced diarrhoea and of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. In patient suffering from inflammatory bowel disease, several probiotic strains have been shown to be as effective as traditional medication in preventing relapses. Standardised and well performed studies are needed to elucidate further the mechanisms of action and the clinical significance of probiotics.

Key words: probiotics, intestinal infections, diarrhoea.

Контактный адрес:

Carl E. Nord

Тел.: +46-8-585-87838

Факс: +46-8-711-3918

Эл. почта: carl.eric.nord@impi.ki.se

Введение

В 70-х годах прошлого века пробиотики использовались в качестве пищевых добавок для стимуляции роста животных. Определение пробиотиков как «содержащей живые микроорганизмы пищевой добавки, которая благотворно влияет на организм животных путем нормализации баланса кишечной микрофлоры», было сформулировано R. Fuller значительно позже [1].

В последующем указанное определение было пересмотрено, и пробиотики стали рассматриваться как «препараты, содержащие штаммы одного или нескольких микроорганизмов, которые при применении у животных или человека благотворно действуют на макроорганизм путем изменения свойств нормальной микрофлоры» [2].

Однако еще в начале прошлого века микробиолог и иммунолог И.И. Мечников высказал предположение, что различия между этническими группами по продолжительности жизни обусловлены различным уровнем потребления кисломолочных продуктов. Он утверждал, что микроорганизмы, содержащиеся в этих продуктах, поддерживают равновесие между непатогенными микроорганизмами – бактериями, получающими энергию за счет ферментативного расщепления углеводов, и патогенными или гнилостными микроорганизмами – бактериями, расщепляющими белки с образованием конечных токсических продуктов, повреждающих макроорганизм [3].

В последние десятилетия проведен ряд исследований, целью которых было изучение эффективности пробиотиков в лечении и профилактике различных болезней. Наиболее часто с этой целью используются микроорганизмы-продуценты молочной кислоты, такие, как лакто- и бифидобактерии, являющиеся представителями нормальной микрофлоры человека. Некоторые штаммы продуцируют наряду с молочной кислотой вещества, называемые бактериоцинами.

Например, в исследованиях *in vitro* показано, что штамм *Lactobacillus acidophilus* La1 вырабатывает соединение с антимикробной активностью, которое снижает жизнеспособность *Helicobacter pylori* (см. таблицу) [4]. Штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG продуцирует вещество, вызывающее ингибирующий эффект на ряд грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов [5].

Установлено, что штамм *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 не только синтезирует вещества с антимикробной активностью, но и в экспериментах *in vitro* препятствует адгезии некоторых энтеропатогенов человека к эпителиоцитам кишечника [6]. Та-

кой микроорганизм, как *Streptococcus thermophilus*, относящийся к группе *Streptococcus salivarius*, используется в качестве пробиотика главным образом из-за его способности к ферментативному расщеплению лактозы.

Предполагается, что дополнительное количество фермента лактазы, продуцируемого введенной в кишечник бактериальной культурой, улучшает усвоение лактозы у пациентов с лактазной недостаточностью [7]. В настоящее время *S. thermophilus* используется также для производства сыров и йогуртов.

Некоторые штаммы *Enterococcus* spp., являющиеся частью нормальной микрофлоры кишечника, продуцируют бактериоцины, обладающие активностью в отношении *Listeria* spp. [8]. Однако в последнее время энтерококки все чаще являются возбудителями нозокомиальных инфекций. Более того, они обладают способностью к быстрому приобретению резистентности к антимикробным препаратам. В связи с этим обсуждается вопрос о безопасности клинического применения пробиотиков, в состав которых входят *Enterococcus* spp. [8, 9].

К другим микроорганизмам, менее часто используемым в качестве пробиотиков, относятся *Escherichia coli*, *Bacillus* spp. и *Saccharomyces* spp. В странах Центральной Европы изучалась эффективность применения культуры *E. coli* (штамм Nissle 1917) при лечении различных заболеваний кишечника. В экспериментах на свиньях было продемонстрировано, что одним из наиболее важных механизмов, обеспечивающих протективный эффект в отношении энтеропатогенов, является конкуренция за связывание с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности эпителия кишечника [10].

Широко распространенным в окружающей среде является *Bacillus subtilis* – сапрофитный спорообразующий анаэроб. Пробиотическая активность при применении спор данного микроорганизма точно не установлена. Более того, исследования коммерческих препаратов, содержащих *Bacillus* spp. и их споры, показали, что иногда пробиотики содержат неправильно идентифицированные штаммы. Некоторые, в частности *Bacillus cereus*, являются потенциально патогенными и обладают высоким уровнем лекарственной устойчивости [11].

Saccharomyces spp. представляют собой дрожжевые грибы, используемые в производстве пива и вина. Антибактериальные препараты не обладают активностью в отношении дрожжевых грибов, что может быть преимуществом последних при создании пробиотиков, используемых для профилактики нарушений биоценоза кишечника, вызываемых анти-

Результаты исследований эффективности пробиотиков при профилактике и лечении инфекций желудочно-кишечного тракта, опубликованные в последние 6 лет

Пробиотический штамм	Дизайн исследования	Количество пациентов	Критерии включения	Результаты	Источник данных
<i>L. gasseri</i>	Открытое	31	Инфекция <i>H. pylori</i>	Улучшение показателей уреазного дыхательного теста и содержания пепсиногена в сыворотке крови. По данным биопсии эрадикация <i>H. pylori</i> не достигается	[20]
<i>L. acidophilus</i> (продукты жизнедеятельности)	»	20	Инфекция <i>H. pylori</i>	Улучшение показателей уреазного дыхательного теста. По данным биопсии сохраняется персистенция <i>H. pylori</i>	[4]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	Двойное слепое плацебоконтролируемое	287	Дети с острой диареей	Уменьшение продолжительности диарей у детей с ротавирусной инфекцией. Не выявлено преимуществ применения у детей с воспалительной диареей	[29]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	81	Госпитализированные дети	Снижение риска развития нозокомиальной диареи (7% против 33%)	[38]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	204	Дети с недостаточным питанием	Преимущества применения выявлены только в одной из трех исследованных возрастных групп	[39]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	119	Госпитализированные дети, получающие антимикробные препараты	Снижение частоты развития антибиотикоассоциированной диареи (5% против 16%)	[44]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	188	Дети, получающие антимикробные препараты в амбулаторных условиях	Снижение частоты развития диареи (8% против 26%)	[45]
<i>Lactobacillus</i> (штамм GG)	»	302	Госпитализированные взрослые пациенты, получающие антимикробные препараты	Не выявлено влияния на частоту развития диареи (29% против 30%)	[46]
<i>S. boulardii</i>	»	170	Рецидивирующее течение <i>C. difficile</i> -ассоциированной диарей	Снижение частоты рецидивов в комбинации с ванкомицином в высокой дозе	[49]
<i>E. coli</i> (штамм Nissle 1917)	»	116	Неспецифический язвенный колит в стадии обострения	Сходная с месалазином эффективность использования для профилактики рецидивов после курса терапии гентамицином	[57]
<i>E. coli</i> (штамм Nissle 1917)	»	120	Неспецифический язвенный колит в стадии обострения	Не выявлено различий в частоте развития рецидивов при лечении пробиотическим штаммом <i>E. coli</i> и месалазином	[58]
<i>E. coli</i> (штамм Nissle 1917)	Пилотное	28	Болезнь Крона толстой кишки	Снижение частоты развития рецидивов у пациентов, получавших пробиотический штамм <i>E. coli</i> и преднизолон	[59]
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>S. salicarius thermophilus</i> (препарат VSL#3)	Открытое	20	Неспецифический язвенный колит в стадии ремиссии	Сохранение ремиссии у 75% пациентов	[60]
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>S. salicarius thermophilus</i> (препарат VSL#3)	Двойное слепое плацебоконтролируемое	40	Хронический резервуарный илеит (после операции тотальной колектомии) в стадии ремиссии	Предотвращение развития рецидивов (15% против 100%)	[61]
<i>S. boulardii</i> + месаламин	»	32	Болезнь Крона в стадии ремиссии	Предотвращение развития рецидивов (6% против 38%)	[63]

микробными препаратами. Показано, что *Saccharomyces boulardii* синтезирует протеолитический фермент, который в экспериментах на крысах препятствует реализации эффектов токсина А, продуцируемого *Clostridium difficile* [12].

Инфекции желудочно-кишечного тракта

Инфекция *Helicobacter pylori*

H. pylori представляет собой грамтрицательную микроаэрофильную палочку спиралевидной формы, обладающую способностью колонизировать слизистую оболочку желудка человека. Заболеваниями, ассоциированными с геликобактером, считаются хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка.

Одно из наиболее важных соединений, продуцируемых *H. pylori*, – фермент уреазы. Под действием уреазы происходит гидролиз мочевины с образованием аммония, что приводит к увеличению рН в желудке. Это, в свою очередь, создает благоприятные условия для колонизации слизистой оболочки желудка геликобактером.

Для лечения инфекции *H. pylori* применяются ингибиторы протонного насоса в комбинации с антимикробными препаратами [13]. Однако появляются сообщения о том, что эрадикационная терапия *H. pylori* приводит к нарушению экологического равновесия, заключающемуся в подавлении роста нормальной микрофлоры ротоглотки и кишечника и приводящему к появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [14].

В последние годы проведено несколько *in vitro* и *in vivo* исследований роли пробиотиков в лечении инфекции, вызванной *H. pylori* [15]. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что пробиотические штаммы лакто- и бифидобактерий, *B. subtilis* подавляют размножение *H. pylori* и нарушают его адгезию [16–18].

В экспериментах на мышах применение *Lactobacillus salivarius* препятствовало колонизации слизистой оболочки желудка геликобактером. Такой же эффект наблюдался после введения культуры *L. salivarius* уже после инокуляции *H. pylori* в слизистую оболочку желудка [19]. Тем не менее результаты исследований у людей оказываются не такими однозначными.

Так, показано, что штаммы *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) и *Lactobacillus acidophilus* (*johnsonii*) La1 снижали содержание ¹³C в выдыхаемом воздухе, определяемого при проведении дыхательных уреазных тестов, уменьшали активность воспаления слизистой оболочки желудка (штамм LG21), однако исследование биопсийного материала

(штамм La1) не подтверждало эрадикацию *H. pylori* [4, 20]. В то же время в других исследованиях продемонстрирована более высокая частота эрадикации *H. pylori* у пациентов, получавших пробиотики, содержащие *L. acidophilus* [15].

Энтеропатогенные микроорганизмы

Пробиотические штаммы различных микроорганизмов неоднократно исследовались с целью установления возможностей их использования для профилактики или лечения инфекционных диарей, вызванных энтеропатогенными микроорганизмами, такими, как энтеротоксигенные штаммы *E. coli*, *Shigella* spp. и *Salmonella* spp. Эти возбудители являются основными этиологическими агентами острых диарей у туристов. На их долю приходится около 80% от числа всех случаев диареи с установленной этиологией [21]. По различным оценкам, острая диарея развивается у 10–60% путешественников и в большинстве случаев проходит самостоятельно без лечения [22].

Проведены *in vitro* исследования способности некоторых пробиотических штаммов предотвращать колонизацию кишечника патогенными бактериями. Так, на культуре клеток кишечного эпителия Сасо-2 штамм *L. casei rhamnosus* Lcr35 предотвращал колонизацию различными энтеропатогенами [6]. На другой модели, в качестве которой использовались выделенные из кала кишечные гликопротеины, изучалась способность пробиотиков препятствовать адгезии патогенных штаммов *E. coli* и сальмонелл [23].

Пробиотические штаммы *Lactobacillus* GG и *L. rhamnosus* LC-705 незначительно снижали опосредованную фимбриями S типа адгезию *E. coli*. В то же время адгезия *Salmonella typhimurium* значительно подавлялась такими пробиотическими штаммами, как *L. johnsonii* LJ1 и *L. casei* Shirota. Штамм *Lactobacillus* GG, наоборот, способствовал повышению адгезии *S. typhimurium*. В другом исследовании штамм *Lactobacillus* GG не вызывал ингибирующего эффекта на адгезию *S. typhimurium* к монослою клеток Сасо-2 при нейтральном значении рН среды [24].

Использование культуры бифидобактерий в экспериментах на мышах повышало устойчивость макроорганизма к инфекции, вызванной *S. typhimurium*. Более того, исследователи предположили, что важная роль в этом принадлежит метаболической активности пробиотических штаммов [25].

В эксперименте на мышах, имеющих ген, связанный с дефицитом ИЛ-10, установлено прямое влияние на барьерную функцию кишечного эпителия пробиотика VSL#3, содержащего три штамма

Bifidobacterium spp., четыре штамма *Lactobacillus* spp. и штамм *S. salivarius thermophilus*. Растворимый белковый фактор, синтезируемый бактериями, входящими в состав препарата, изменял проницаемость эпителия и таким образом защищал его от инвазии сальмонеллами [26].

Исследования клинической эффективности пробиотиков у пациентов с инфекционной диареей демонстрируют неоднозначные результаты. В нескольких исследованиях пробиотики не предотвращали развития «диареи путешественников», в то время как в других, несмотря на статистически значимые различия между группой, получавшей лечение, и группой плацебо, клиническая эффективность была расценена как сомнительная [27].

Тем не менее в одном исследовании, где использовались 4 пробиотических штамма *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum* и *S. thermophilus*, наблюдалась более низкая частота эпизодов диареи в группе, получавшей пробиотики, по сравнению с таковой в группе плацебо (43% против 71%). Однако вызывает некоторые сомнения дизайн исследования [28].

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у детей в подгруппе пациентов с диареями, вызванными инвазивными микроорганизмами (возбудители – *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *Entamoeba* spp.), не выявлено преимуществ использования раствора для оральной регидратации. Не установлено статистически значимых различий и в длительности диареи в группе детей, получавших раствор для оральной регидратации в комбинации с культурой *Lactobacillus* GG, и группе, в которой проводилась только оральная регидратация. В то же время у детей с ротавирусным гастроэнтеритом, получавших указанный пробиотик, зарегистрировано уменьшение продолжительности эпизодов диареи [29].

Исследования некоторых штаммов энтерококков и *S. boulardii* также продемонстрировали ограниченную клиническую эффективность лечения «диареи путешественников» [27, 30]. Важно учитывать при оценке результатов клинической эффективности пробиотиков при инфекциях, вызванных энтеропатогенными микроорганизмами, что в большинстве исследований не идентифицировались возбудители и не устанавливалась этиология диареи.

Ротавирусная инфекция

Ротавирусная инфекция – одна из основных причин тяжелой диареи у грудных детей и детей раннего возраста как в экономически развитых, так

и в развивающихся странах [31]. Острая диарея вносит значительный «вклад», особенно выраженный в развивающихся странах, в показатель летальности детей грудного возраста.

Результаты исследований в последние годы указывают на то, что в патогенезе ротавирусной инфекции участвуют различные механизмы. Некоторые из них являются общими для вирусных и бактериальных инфекций кишечника [31]. Клинически при ротавирусном энтерите наблюдаются частичное повреждение слизистой оболочки кишечника и нарушение состава нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, что приводит к диарее, в патогенезе которой можно выделить два этапа [32]: первый заключается в развитии осмотической диареи, второй связан с интенсивным ростом и размножением специфических бактерий, продуцирующих уреазу.

Лечение ротавирусного гастроэнтерита заключается в пероральной регидратации. Результаты последних исследований показывают, что сочетание ее с назначением пробиотиков уменьшает продолжительность диареи. Конкретные механизмы действия пробиотических микроорганизмов остаются неизвестными, однако в исследованиях продемонстрировано, что, например, штамм *Lactobacillus* GG изменяет характер иммунного ответа макроорганизма на инфекцию [33].

В двух недавно опубликованных обзорах авторы сделали заключение, что пробиотики, в частности штаммы *Lactobacillus* spp., обладают клинически значимыми преимуществами при лечении ротавирусного гастроэнтерита [34, 35]. Анализ восьми клинических исследований выявил, что многие пробиотики характеризуются дозозависимым эффектом [35]. В большинстве клинических исследований эффективности пробиотиков при лечении ротавирусной инфекции основными наблюдаемыми результатами были уменьшение длительности и частоты диареи [34, 35].

Недавно проведено исследование, в котором изучалась эффективность пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 при лечении диареи у отнятых от свиноматки поросят-сосунков. У поросят, получавших пробиотик, снижалась тяжесть проявлений диареи, вызванной как ротавирусом, так и *E. coli*, что, вероятно, связано с активацией опосредованных иммунной системой защитных механизмов [36].

Еще в 1994 г. изучалась способность штаммов *B. bifidum* и *S. thermophilus* предотвращать развитие нозокомиальной диареи у госпитализированных детей. При использовании препаратов, содержащих оба указанных микроорганизма, снижалась

частота развития острой диареи и выделения из кишечника ротавирусов [37].

В двух других плацебоконтролируемых клинических исследованиях для профилактики диареи использовался штамм *Lactobacillus GG*. В первом исследовании были включены госпитализированные дети грудного возраста, в другое – дети с недостаточным питанием [38, 39]. Профилактический прием культуры *Lactobacillus GG* снижал риск развития нозокомиального ротавирусного гастроэнтерита [38]. Во втором исследовании протективный эффект пробиотика наблюдался главным образом у детей в возрасте старше 17 мес, находившихся на искусственном вскармливании. При этом снижался риск развития как бактериальных, так и вирусных диарей [39].

Антибиотикоассоциированные диареи и инфекция *Clostridium difficile*

Наиболее распространенная нежелательная реакция при применении антимикробных препаратов – *антибиотикоассоциированная диарея* (ААД), частота которой составляет 5–25% [40].

Антибиотики нарушают экологическое равновесие микрофлоры кишечника, что может приводить к размножению в нем таких микроорганизмов, как *C. difficile* и развитию диареи. Клинические проявления инфекции *C. difficile* варьируют от легкой диареи до жизнеугрожающих состояний, таких, как *псевдомембранозный колит* (ПМК) [41].

C. difficile выделяется из кала у 15–25% пациентов с ААД и у 95–100% пациентов с ПМК [41]. У 15–35% пациентов после первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной диареи наблюдаются рецидивы инфекции, которые связаны с длительным персистированием в кишечнике спор возбудителя или с реинфекцией новым штаммом [42]. Исследования показывают, что восприимчивость к этой инфекции определяется характером иммунного ответа макроорганизма на токсины, продуцируемые *C. difficile* [43].

Недавно опубликовано несколько обзоров клинических исследований эффективности живых пробиотических микроорганизмов при лечении и профилактике ААД [27, 40]. Авторы подчеркивают, что препараты, содержащие *S. boulardii*, предотвращают развитие нежелательных явлений, связанных с назначением антибиотиков. Однако требуются дополнительные хорошо организованные исследования, чтобы выяснить конкретные механизмы действия и истинное клиническое значение этих препаратов.

Проведен ряд клинических исследований возможности использования штамма *Lactobacillus GG*

для профилактики ААД у детей, получавших различные антимикробные препараты. В одном исследовании у госпитализированных детей с инфекциями дыхательных путей, получавших антибиотики, частота эпизодов диареи оказалась ниже в группе, получавшей *Lactobacillus GG* (5%), по сравнению с таковой в группе плацебо (16%) [44]. В другом исследовании у детей, получавших антибактериальную терапию по поводу острых инфекций, частота эпизодов диареи в группе, получавшей пробиотик, составила 8%, а в группе плацебо – 26% [45].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование у госпитализированных взрослых пациентов не продемонстрировало преимуществ использования штамма *Lactobacillus GG* с точки зрения его влияния на частоту развития острой диареи [46]. Так, диарея развилась у 29% пациентов, получавших *Lactobacillus GG*, и у 30% – в группе плацебо. Различий в частоте диареи у пациентов, получавших β -лактамы и леченных антибиотиками других групп, не выявлено.

В ряде исследований доказана способность некоторых пробиотических микроорганизмов, особенно *S. boulardii*, предотвращать развитие рецидивов *C. difficile*-ассоциированной диареи. Проведено несколько исследований, имевших целью изучить эффективность штамма *Lactobacillus GG* у пациентов с рецидивирующим течением инфекции *C. difficile*, однако по дизайну они не были рандомизированными, двойными слепыми и плацебоконтролируемыми.

Ряд исследований на крысах и людях позволил предположить, что *S. boulardii* препятствует реализации эффектов токсинов, продуцируемых *C. difficile*, путем их ферментативного расщепления с помощью сериновой протеазы [12, 47]. У пациентов с рецидивирующим течением *C. difficile*-ассоциированной диареи, получавших традиционную антибактериальную терапию (ванкомицин и/или метронидазол) в сочетании с культурой *S. boulardii*, отмечалась более низкая частота рецидивов (26%) по сравнению с таковой у пациентов, получавших только антибиотик(и), – 45% [48]. В то же время не выявлено преимуществ использования *S. boulardii* у пациентов с первым эпизодом инфекции *C. difficile*.

В 2000 г. проведено исследование, целью которого являлись стандартизация дозы и длительности антимикробной терапии у пациентов с рецидивирующим течением *C. difficile*-ассоциированной диареи. Показано, что частота рецидивов снижается только при сочетании препаратов *S. boulardii* с высокой дозой ванкомицина (2 г/сут), в то время как применение *S. boulardii* в комбинации с низки-

ми дозами ванкомицина (0,5 г/сут) или метронидазола (1 г/сут) оказывается неэффективным [49].

Воспалительные заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это хронические рецидивирующие воспалительные процессы, поражающие преимущественно толстую или тонкую кишку, включающие такие нозологические формы, как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона [50].

Этиология ВЗК неизвестна, хотя имеются доказательства того, что главную роль играет неадекватная реакция иммунной системы на бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры кишечника.

Патогенез ВЗК состоит из *трех* взаимосвязанных звеньев:

- 1) наследственной предрасположенности;
- 2) микрофлоры кишечника, выступающей в качестве внутрикишечных антигенов и инициирующей развитие аутоиммунного процесса;
- 3) опосредованного иммунной системой повреждения тканей [51].

Лечение ВЗК, как правило, направлено на изменение иммунологической реактивности макроорганизма [52]. Влияние на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта путем использования пробиотиков рассматривается в качестве возможной терапевтической альтернативы [51–53].

В экспериментах на мышах, дефицитных по гену *интерлейкина-10* (IL-10), показано, что искусственное заселение просвета толстой кишки лактобактериями восстанавливает нормальные адгезивные свойства слизистой оболочки, предотвращая тем самым развитие колита [54].

Однако использование монокультуры *Lactobacillus* spp. уже на фоне развившегося колита продемонстрировало значительно более низкую эффективность. Показано, что у дефицитных по гену IL-10 мышей с язвенным колитом комбинированный пробиотик VSL#3, содержащий три штамма *Bifidobacterium* spp., четыре штамма *Lactobacillus* spp. и штамм *S. salivarius thermophilus*, может быть эффективно использован в качестве основной терапии [26].

Установлено, что указанный препарат непосредственно влияет на барьерную функцию кишечного эпителия. Кроме того, высказано предположение, что при лечении ВЗК клинически эффективным может стать созданный с помощью генной инженерии штамм *L. lactis*, синтезирующий IL-10 в просвет кишечника [55].

В исследовании у детей продемонстрирован иммуностимулирующий эффект штамма *Lactobacillus* GG, проявляющийся исключительно при болезни Крона, который может иметь значение для терапии,

так как восстанавливает местный иммунологический барьер слизистой оболочки кишечника [56].

В двух клинических исследованиях у пациентов с неспецифическим язвенным колитом в стадии обострения лечение пробиотическим штаммом *E. coli* (Nissle 1917) оказалось таким же эффективным, как и поддерживающая терапия месалазином [57, 58]. Этот же штамм прошел пилотное исследование у пациентов с болезнью Крона, при этом лечение снижало риск развития рецидивов и необходимость использования глюкокортикоидов [59].

Пробиотик VSL#3 изучался в открытом клиническом исследовании у пациентов с неспецифическим язвенным колитом. Обнаружено, что микроорганизмы, содержащиеся в препарате, колонизируют различные отделы кишечника, в связи с чем предполагается, что этот пробиотик может быть эффективно использован как средство поддерживающей терапии у пациентов с аллергией на препараты 5-аминосалициловой кислоты [60].

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 40 пациентов с хроническим резервуарным илеитом (после операции тотальной колэктомии с наложением илеоанального анастомоза) в стадии клинико-эндоскопической ремиссии получали поддерживающую терапию препаратом VSL#3 в течение 9 мес [61]. У 3 пациентов из группы, получавшей пробиотик (15%), и у всех 20 пациентов из группы плацебо (100%) в период наблюдения возникли рецидивы заболевания.

Той же исследовательской группой при изучении сравнительной эффективности VSL#3 и месаламина в качестве препаратов для профилактики рецидивов у пациентов, оперированных по поводу болезни Крона, получены многообещающие результаты, однако только некоторые из них были подтверждены [62].

В другом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности поддерживающей терапии месаламином и комбинацией месаламин + *S. boulardii* у пациентов с болезнью Крона в стадии ремиссии [63].

В течение 6 мес наблюдения рецидивы заболевания развились у 6 из 16 пациентов, получавших стандартную терапию, и всего у 1 из 16 пациентов, получавших месаламин в комбинации с *S. boulardii*. Назначение пробиотика не только предотвращало развитие рецидивов, но и улучшало другие клинические показатели.

Заключение

Клиническая значимость и механизмы действия пробиотиков с точки зрения возможностей их использования для профилактики и лечения кишеч-

ных инфекций остаются недостаточно изученными.

Получены многообещающие результаты опытов *in vitro* и на животных. Однако часто они не согласуются с данными исследований у людей. Одним из объяснений этого обстоятельства может быть то, что при поиске клинически эффективных биотерапевтических препаратов использовались различные виды и штаммы микроорганизмов.

Многочисленные исследования эффективности препаратов, содержащих *Lactobacillus GG*, также дали противоречивые результаты. Отсутствие стандартизации протоколов исследования с точки зрения использованных концентраций микроорганизмов и длительности терапии также можно отнести к факторам, препятствующим получению достоверных данных.

Наиболее обнадеживающие результаты, полученные на сегодняшний день, касаются использования пробиотиков для лечения острого гастроэнтерита у детей, в частности ротавирусной инфекции, а также применения *S. boulardii* для профилактики ААД. Как правило, в перечисленных исследованиях не изучались показатели фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, их безопасность и не оценивался риск развития резистентности к антимикробным препаратам.

В настоящее время требуются проведение хорошо организованных адекватных клинических исследований и дальнейшее подтверждение результатов уже выполненных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований.

Литература

- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989;66:365-78.
- Havenaar R., Huis in't Veld J.H.J. Probiotics: a general view. In: Wood B.J.B., editor. *The lactic acid bacteria in health and disease*. Amsterdam: Elsevier; 1992.p.1-200.
- Metchnikoff E. *The prolongation of life*. New York: GP Putnam's Sons; 1907.
- Michetti P., Dorta G., Wiesel P.H., et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus (johnsonii)* La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999;60:203-9.
- Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1231-3.
- Forestier C., De Champs C., Vatoux C., Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus: in vitro* adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol* 2001;152:167-73.
- Sanders M.E. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. *J Nutr* 2000;130:384S-90S.
- Franz C.M., Holzapfel W.H., Slites M.E. Enterococci at the crossroads of food safety. *Int J Food Microbiol* 1999;47:1-24.
- Lund B., Edlund C. Probiotic *Enterococcus faecium* strain is a possible recipient of the *vanA* gene cluster. *Clin Infect Dis* 2001;32:1384-5.
- Davidson J.N., Hirsch D.C. Bacterial competition as a means of preventing diarrhoea in pigs. *Infect Immunol* 1976;13:1773-4.
- Hoа N.T., Baccigalupi L., Huxham A., et al. Characterization of *Bacillus* species used for oral bacteriotherapy and bacteriophylaxis of gastrointestinal disorders. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:5241-7.
- Castagliuolo I., Qiu B.S., Lamont J.T., Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 1996;64:5225-32.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2 – consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;16:167-80.
- Adamsson I., Edlund C., Nord C.E. Microbial ecology and treatment of *Helicobacter pylori* infections: review. *J Chemother* 2000;12:5-16.
- Cremonini F., Canducci F., Di Caro S., et al. *Helicobacter pylori* treatment: a role for probiotics. *Digest Dis* 2001;19:144-7.
- Midolo P.D., Lambert J.R., Hull R., Luo F., Grayson M.L. *In vitro* inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995;79:475-9.
- Mukai T., Asasaka T., Sato E., Mori K., Matsumoto M., Otori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;32:105-10.
- Pinchuk I.V., Bressollier P., Verneuil B., et al. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3156-61.
- Kabir A.M., Aiba Y., Takagi A., Kamiya S., Miwa T., Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997;41:49-55.
- Sakamoto I., Igarashi M., Kimura K., Takagi A., Miwa T., Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:709-10.
- Adachi J.A., Ostrosky-Zeichner L., DuPont H.L., Ericsson C.D. Empirical antimicrobial therapy for traveller's diarrhoea. *Clin Infect Dis* 2000;31:1079-83.
- Sanders J.W., Tribble D.R. Diarrhoea in the returned traveler. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:304-14.
- Tuomola E.M., Owehand A.C., Salminen S.J. The effect of probiotic bacteria on adhesion of pathogens to human intestinal mucus. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:137-42.

24. Lehto E.M., Salminen S.J. Inhibition of *Salmonella typhimurium* adhesion to Caco-2 cell cultures by *Lactobacillus* strain GG spent culture supernate: only a pH effect. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997;18:125-32.
25. Asahara T., Nomoto K., Shimizu K., Watanuki M., Tanaka R. Increased resistance of mice to *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* infection by symbiotic administration of bifidobacteria and transgalactosylated oligosaccharides. *J Appl Microbiol* 2001;91:985-96.
26. Madsen K., Cornish A., Soper P., et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001;121:580-91.
27. Lewis S.J., Freedman A.R. Review article: the use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:807-22.
28. Black F.T., Anderson P.L., Orskov J., Gaarslev K., Laulund S. Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveler's diarrhoea. *Travel Med* 1989;7:333-5.
29. Guandalini S., Pensabene L., Zikri M., et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54-60.
30. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;7(Suppl):430S-6S.
31. Ciarlet M., Estes M.K. Interactions between rotavirus and gastrointestinal cells. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:435-41.
32. Isolauri E., Kaila M., Mykkanen H., Ling W.H., Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Digest Dis Sci* 1994;39:2595-600.
33. Kaila M., Isolauri E., Soppi E., Virtanen E., Laine S., Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhoea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992;32:141-4.
34. Szajewska H., Mrukowicz J.Z. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhoea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(Suppl 2):S17-25.
35. Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M., Christakis D.A. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhoea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109:678-84.
36. Shu Q., Qu F., Gill H.S. Probiotic treatment using *Bifidobacterium lactis* HN019 reduces weanling diarrhoea associated with rotavirus and *Escherichia coli* infection in a piglet model. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;3:171-7.
37. Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., Perman J.A., Yolken R.H. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344:1046-9.
38. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z., Armanowska M., Mikotajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhoea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361-5.
39. Oberhelman R.A., Gilman R.H., Sheen P., et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhoea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999;134:15-20.
40. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:521-6.
41. Barbut F., Petit J.C. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:405-10.
42. Barbut F., Richard A., Hamadi K., Chomette V., Burghoffer B., Petit J.C. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Clin Microbiol* 2000;38:2386-8.
43. Kyne L., Kelly C.P. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Gut* 2001;49:152-3.
44. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhoea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104:e64.
45. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonsson D.L., et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *J Pediatr* 1999;135:564-8.
46. Thomas R.M., Litin S.C., Osmon D.R., et al. Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhoea: a randomised, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76:883-9.
47. Castagliuolo I., Riegler M.F., Valenick L., Lamont J.T., Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999;67:302-7.
48. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N., et al. A randomised placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *J Am Med Assoc* 1994;271:1913-8.
49. Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N., et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-7.
50. Linskens R.K., Huijsdens X.W., Savelkoul P.H.M., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Meuwissen S.G.M. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(Suppl. 234):29-40.
51. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-9.
52. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnosics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001;120:622-35.
53. Mutlu E.A., Farhadi A., Keshavarzian A. New developments in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2002;11:365-85.
54. Madsen K.L., Doyle J.S., Jewell L.D., Tavernini M.M., Fedorak R.N. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999;116:1107-14.
55. Steidler L., Hans W., Schotte L., et al. Treatment of

- murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000;289:1352-5.
56. Malin M., Suomalainen H., Saxelin M., Isolauri E. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus* GG. *Ann Nutr Metab* 1996;40:137-45.
57. Rembecken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M., Chalmers D.M., Axon A.T.R. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-9.
58. Kruis W., Schutz E., Frick P., Fixa B., Judmaier G., Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853-8.
59. Malchow H.A. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:653-8.
60. Venturi A., Gionchetti P., Rizzello F., et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.
61. Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
62. Campieri M., Rizzello F., Venturi A., et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study vs. mesalazine. *Gastroenterology* 2000;118:A4178.
63. Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M., Testoni P.A. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Digest Dis Sci* 2000;45:1462-4.

УДК 618.1-089.168.1-085.281

Особенности периоперационного применения антимикробных средств в гинекологической практике: результаты фармакоэпидемиологического исследования

В.И. Петров, Г.В. Ершов, Ю.С. Ковалева, Д.Н. Бочкарев, А.В. Чернавин, Я.Г. Алексеева
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Выявляли стереотипы периоперационного применения *антибиотиков* (АБ) у пациенток, подвергавшихся экстирпации матки, и определяли частоту развития *инфекций в области хирургического вмешательства* (ИОХВ) при данной операции. В 3 гинекологических стационарах Волгограда проанализированы 600 историй болезни женщин (средний возраст – 46,8±1,2 года), подвергшихся плановой экстирпации матки. Оценивали наличие факторов риска развития ИОХВ, выбор АБ для *периоперационной антибиотикопрофилактики* (ПАП), ее режим и длительность.

Пациентки были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 79$) – «сверхкороткая» ПАП, 2-я ($n = 64$) – внутривенное интраоперационное назначение АБ с продолжением АБ-терапии в послеоперационный период, 3-я ($n = 457$) – «превентивная» АБ-терапия длительностью 5–7 дней, начинавшаяся через 24 ч после операции. Эффективность ПАП оценивали по частоте развития ИОХВ и длительности послеоперационного лечения в стационаре.

Факторы риска ИОХВ выявлены у 449 (74,8%)

пациенток. В 1-й и 2-й группах для ПАП наиболее широко использовали цефазолин – 75,9 и 56,3% и цефотаксим – 24,1 и 43,7% соответственно. Во 2-й группе АБ-терапию в послеоперационный период у 54,7% больных проводили тем же препаратом, у 45,3% был сменен антибиотик. В 3-й группе для послеоперационной «превентивной» АБ-терапии чаще использовали аминогликозиды II–III поколений (31,2%), цефазолин (17,5%) и ампициллин (14,0%). У 18,7% больных проводили комбинированную антибактериальную терапию. Зарегистрированы 49 (8,2%) случаев ИОХВ – все в 3-й группе, в которой ПАП не проводили.

В гинекологических стационарах Волгограда в 86,8% случаев экстирпации матки ПАП не проводится. Неоправданно часто практикуется «превентивная» АБ-терапия в послеоперационный период. В 10,7% случаях ПАП необоснованно дополняется назначением АБ в течение 5–7 дней после операции.

Ключевые слова: гинекология, инфекции, антибиотикопрофилактика, экстирпация матки, антимикробные препараты.

Контактный адрес:
Петров Владимир Иванович
Тел.: (84242) 346900
Факс: (8442) 349218

Perioperative Use of Antimicrobials in Gynecology: Results of Pharmacoepidemiological Study

V.I. Petrov, G.V. Ershov, Yu.S. Kovaleva, D.N. Bochkarev, A.V. Tchernavin, Ya.G. Alekseeva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

The aim of study was to identify patterns of perioperative use of antimicrobials in patients undergoing hysterectomy and to study *surgical site infection* (SSI) rates in this category of patients. The medical records of 600 women who underwent hysterectomy (mean age $46,8 \pm 1,2$ years) in 3 gynecological hospitals in Volgograd were analysed. Risk factors for SSI, choice of antimicrobials for perioperative prophylaxis, its regimen and duration were assessed. There were three groups of patients: group 1 ($n = 79$) – «shortest» preoperative course of prophylactic antimicrobials; group 2 ($n = 64$) – intraoperative intravenous administration of antibiotic in combination with postoperative short course of therapeutic antimicrobials; group 3 ($n = 457$) – «preventive» antimicrobial therapy which begins after 24 h following surgery and lasts 5–7 days. Efficacy of antimicrobial prophylaxis was evaluated by SSI rates and length of postoperative hospital stay.

Risk factors for SSI were determined in 449 (74,8%) patients. In groups 1 and 2 the most commonly used prophylactic antimicrobials were cefazolin (75,9 and 56,3%) and cefotaxime (24,1 and

43,7%). In the group 2, 54,7% of patients received postoperatively the same antibiotic as for preoperative prophylaxis; in the rest 45,3% of patients antimicrobial regimen was changed. In group 3, second- or third-generation aminoglycosides (31,2%), cefazolin (17,5%), ampicillin (14,0%) were common «preventive» therapeutic antimicrobials. The combinations of antibiotics were administered to 18,7% of patients in the group 3. There have been reported 49 (8,1%) cases of SSI. All SSI cases were observed in the group 3 patients, i. e. in patients not receiving antimicrobial prophylaxis.

Perioperative antimicrobial prophylaxis hasn't shown to be routinely performed in 86,8% of patients undergoing hysterectomy in Volgograd. «Preventive» antimicrobial therapy in postoperative period is common practice, which is not justified. In 10,7% of cases antimicrobial prophylaxis is administered in combination with the postoperative course of therapeutic antimicrobials (5–7 days). Choice of prophylactic antibiotics doesn't comply with current international recommendations.

Key words: gynecology, surgical site infection, antimicrobial prophylaxis, hysterectomy, antibiotics.

Введение

Одним из наиболее частых видов *нозокомиальной инфекции* (НИ) являются *инфекции в области хирургического вмешательства* (ИОХВ), составляющие до 38% от числа всех случаев НИ [1]. Так, например, в США частота инфекционных осложнений после экстирпации матки составляет 11,3–23,0%, из них 9,4% приходится на ИОХВ [2].

Основная роль в предупреждении послеоперационных инфекционных осложнений отводится *perioperative антибиотикопрофилактике* (ПАП) [1, 3, 4]. Адекватная ПАП позволяет снизить риск возникновения ИОХВ с прогнозируемых 20–40% до 1,5–5,0% [3, 5, 6]. Кроме того, адекватная ПАП способствует уменьшению длительности госпитального лечения и его стоимости, снижению распространенности резистентных штаммов микроорганизмов [1, 3].

Основные показания к ПАП в гинекологии –

плановая и экстренная гистерэктомия, проведенная абдоминальным или влагалищным доступом, консервативная миомэктомия, искусственное прерывание беременности, операции при пролапсе половых органов [7].

Частота профилактического применения *антибактериальных препаратов* (АБП) в оперативной гинекологии в США и Великобритании составляет 88–94% [2]. В практике клиницистов в России, наоборот, наиболее широко используется так называемая «превентивная» *антибактериальная терапия* (АБТ) после операции, в то время как ПАП часто не проводится. Лишь в отдельных стационарах используются протоколы ПАП с введением первой дозы антибиотика перед началом операции [7].

Под антибиотикопрофилактикой в хирургии подразумевают назначение больному АБП до микробной контаминации тканей в области хирургического вмешательства и (или) развития раневой

инфекции в случаях, когда первичным является хирургическое лечение [8].

Смысл ПАП заключается в создании эффективной концентрации АБП в области оперативного вмешательства до контаминации тканей патогенными и (или) условно-патогенными микроорганизмами и поддержания ее на протяжении всей операции и в течение первых 3–4 ч после нее [4, 6].

Согласно существующим международным рекомендациям, при гистерэктомии препаратами выбора для ПАП являются ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или цефалоспорины I–II поколений (цефазолин, цефуроксим) + метронидазол [4, 7, 9, 10]. Их выбор обусловлен высокой активностью в отношении наиболее распространенных возбудителей ИОХВ у гинекологических больных (энтеробактерии, энтерококки, анаэробы) [8, 9, 11].

При выборе режима ПАП в гинекологии необходимо учитывать такие факторы риска развития ИОХВ, как возраст старше 60 лет, ожирение, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, сопутствующие болезни (хроническая почечная и печеночная недостаточность, недостаточность кровообращения), хронические воспалительные заболевания матки и придатков, предшествующие антимикробная терапия и операции [4, 5, 7, 12].

Выделяют 3 режима ПАП в зависимости от длительности назначения АБП: профилактика «одной дозой» (во время вводного наркоза), «сверхкороткая» ПАП (во время вводного наркоза, затем 2–3-кратное введение АБП в течение первых 24 ч после операции), «кратковременная» ПАП (за 1,5–2 ч до операции и в течение 24 ч после нее) [6, 13].

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали высокую эффективность режимов профилактики «одной дозой» и «сверхкороткой» ПАП [3, 6]. Профилактическое применение АБП за 12 ч и более до операции или более 24 ч в послеоперационный период *необоснованно*, так как не снижает риск развития инфекционных осложнений. Более того, оно обуславливает рост антибиотикорезистентности и нарушение биоценоза пациента [1, 14]. Длительное применение АБП (в течение 5–7 дней), покрывающих спектр основных возбудителей ИОХВ, у пациентов без симптомов инфекции должно расцениваться как «превентивная» антибиотикотерапия, но не как антибиотикопрофилактика, и является необоснованным [3].

Цель настоящего исследования – выявление стереотипов периоперационного применения АБП у пациентов, подвергающихся экстирпации матки, и определение частоты развития ИОХВ при данной операции.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в дизайне ретроспективного исследования. Исследование проводили в 3 гинекологических стационарах Волгограда. В каждом из них отобраны и проанализированы 200 последовательных историй болезни больных в возрасте 16–60 лет, которым в 1999–2000 гг. была выполнена плановая экстирпация матки абдоминальным доступом по одному из таких показаний, как миома матки, эндометриоз или гиперпластические процессы эндометрия.

На каждую больную заполняли индивидуальную регистрационную карту с указанием паспортных данных, анамнеза, антибиотиков, назначавшихся с целью ПАП, ее режима и длительности. В зависимости от режима ПАП всех пациенток разделили на *три* группы:

- 1-я – больные, которым проводили «сверхкороткую» ПАП;
- 2-я – пациентки, которым АБП назначали внутривенно интраоперационно, а в послеоперационный период продолжали АБТ (ранее назначенным или другим антибиотиком);
- 3-я – пациентки, которые получали «превентивную» АБТ, начатую после операции и продолжавшуюся 5–7 дней.

Эффективность ПАП оценивали по частоте развития ИОХВ и длительности послеоперационного лечения в стационаре. ИОХВ считалась инфекцией, развившаяся в первые 30 дней после операции.

Нагноение послеоперационной раны, ограниченное кожей и (или) подкожной жировой клетчаткой (за исключением абсцесса швов), и нагноение гематомы подкожной клетчатки расценивали как поверхностные ИОХВ разреза, а инфильтрат и (или) абсцесс передней брюшной стенки – как глубокие ИОХВ разреза. К ИОХВ органа (полости) относили культиты, параметрит, флегмону и абсцесс клетчатки малого таза [3, 4].

ПАП считалась неэффективной, если в течение 30 дней после операции развивалась ИОХВ, а также в случае необходимости дренирования области хирургического вмешательства и (или) применения АБП [3].

Статистический анализ данных проводили с помощью компьютерной программы APGYN, разработанной на основе системы управления базами данных Microsoft Access, программ Excel и WHONET. Рассчитывали среднее значение, стандартное (среднее квадратическое) отклонение, среднюю ошибку средней величины. Достоверность различий между группами определяли по критерию *t* Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Проанализировали 600 историй болезни женщин, перенесших в 1999–2000 гг. плановую экстирпацию матки. Средний возраст больных составил $46,8 \pm 1,2$ года, из них старше 60 лет была 31 (5,2%) пациентка.

Факторы риска развития ИОХВ имели 449 (74,8%) пациенток, из них один фактор риска – 375 (83,5%), два и более – 74 (16,5%).

Наиболее частыми факторами риска развития ИОХВ были воспалительные заболевания органов малого таза – $61,0 \pm 2,3\%$ и избыточная масса тела – $29,6 \pm 2,0\%$ (табл. 1). Все больные были сопоставимы по возрасту и частоте факторов риска развития ИОХВ.

(во время вводного наркоза). Во 2-й группе частота применения цефазолина и цефотаксима с целью ПАП составила 56,3 и 43,7% соответственно.

В послеоперационный период 54,7% пациенток 2-й группы продолжали получать тот же АБП, который использовали перед операцией: 30 (46,9%) пациенток – цефазолин и 5 (7,8%) – цефотаксим. В 29 (45,3%) случаях в послеоперационный период цефалоспорины заменили другим антибиотиком: аминогликозидом II–III поколений (гентамицин, амикацин) – в 17/64 (26,6%) случаях, полусинтетическими пенициллинами (ампициллин, оксациллин) – в 10/64 (15,6%), тетрациклинами (доксциклин) – в 2/64 (3,1%).

В 3-й группе ($n = 457$) «превентивную» АБТ в

Таблица 1. Частота встречаемости факторов риска развития послеоперационных инфекционных осложнений после экстирпации матки

Факторы риска	Группа больных						Итого, $n = 600$	
	1-я, $n = 79$		2-я, $n = 64$		3-я, $n = 457$			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Больные, имеющие факторы риска развития послеоперационных осложнений	60	75,9	47	73,4	342	74,8	449	74,8
Наличие факторов риска								
Воспалительные заболевания матки и придатков	38	63,3	29	61,7	207	60,5	274	61,0
Ожирение (масса тела более 20% выше нормы)	20	33,3	14	29,8	99	28,9	133	29,6
Предоперационная антибиотикотерапия	7	11,7	4	8,5	29	8,5	40	8,9
Возраст > 60 лет	5	8,3	3	6,4	23	6,7	31	6,9
Сахарный диабет	2	3,3	1	2,1	8	2,3	11	2,5
Терапия глюкокортикоидами и (или) цитостатиками	1	1,7	–	–	5	1,5	6	1,3
Лучевая терапия	–	–	1	2,1	4	1,2	5	1,1
Операции в предшествующий месяц	–	–	1	2,1	–	–	1	0,2

Однократное введение АБП, или «сверхкороткий» курс антибиотикопрофилактики, проводили у 79 (13,2%) пациенток (1-я группа), интраоперационное введение антибиотика с последующей терапией в течение 5–7 дней после операции – у 64 (10,6%) больных (2-я группа). «Превентивную» АБТ в послеоперационный период (3-я группа) получали 457 (76,2%) женщин.

Наиболее широко для ПАП назначали цефалоспорины I и III поколений (табл. 2): в 1-й группе – цефазолин (75,9%) и цефотаксим (24,1%). Цефазолин и цефотаксим вводили внутривенно в стандартной дозе – 2 г за 30–60 мин до разреза

послеоперационный период наиболее часто проводили аминогликозидами II–III поколений – в 143 (31,2%) случаях, цефалоспорины I поколения (цефазолином) – в 80 (17,5%) или аминопенициллинами (ампициллин) – в 64 (14,0%).

Реже для «превентивной» АБТ после экстирпации матки использовали цефотаксим, оксациллин, доксициклин и ципрофлоксацин – в 43 (9,4%), 20 (4,4%), 13 (2,8%) и 9 (2,0%) случаях соответственно. Из комбинаций антибиотиков чаще назначали гентамицин + метронидазол и ампициллин + метронидазол – у 42/85 (49,4%) и 25/85 (29,4%) пациенток соответственно.

Таблица 2. Частота назначения периперационной антибиотикопрофилактики у больных, перенесших экстирпацию матки

Антибиотико-профилактика	Антибиотик	Группа больных					
		1-я, n = 79		2-я, n = 64		3-я, n = 457	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Периперационная	Цефазолин	60	75,9	36	56,3	–	–
	Цефотаксим	19	24,1	28	43,7	–	–
Превентивная послеоперационная антибактериальная терапия	Гентамицин	–	–	13	20,3	105	23,0
	Цефазолин	–	–	30	46,9	80	17,5
	Ампициллин	–	–	7	10,9	64	14,0
	Цефотаксим	–	–	5	7,8	43	9,4
	Амикацин	–	–	4	6,4	38	8,3
	Оксациллин	–	–	3	4,7	20	4,4
	Доксициклин	–	–	2	3,1	13	2,8
	Ципрофлоксацин	–	–	–	–	9	2,0
Комбинация двух препаратов	–	–	–	–	85	18,6	

Сравнительная эффективность ПАП представлена на рис. 1 и 2.

Зарегистрировано развитие ИОХВ у 49 (8,2±1,1%) больных, которым не проводили ПАП (3-я группа). При этом у 46 (93,9%) пациенток имелся как минимум один фактор риска развития ИОХВ.

Нагноение раны с расхождением послеоперационных швов и гематомы подкожной жировой клетчатки (поверхностная раневая инфекция) отмечено у 4,0% больных. Частота глубокой ИОХВ разреза (абсцесс передней брюшной стенки) составила 0,33±0,23%, ИОХВ органа (полости) – 3,83±0,78%. Все ИОХВ развивались на 7–9-е сутки послеоперационного периода.

Для лечения послеоперационных инфекционных осложнений назначали АБП эмпирически. В 32,7% случаях использовали один антибиотик, в 67,3% – комбинированную АБТ. Частота назначения АБП с целью лечения ИОХВ представлена в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, чаще использовали цефалоспорины I и III поколений (цефазолин, цефотаксим) и их комбинации с метронидазолом или доксициклином.

Неэффективность стартовой терапии ИОХВ отмечена у 8,2±3,9% пациенток. При неэффективности эмпирической терапии в качестве антибиотиков второй линии в 3 из 4 случаев назначали комбинацию цефотаксима и метронидазола.

Обсуждение результатов исследования

Несмотря на профилактическое применение АБП в хирургии, в частности в оперативной гине-

кологии, практикуемое уже более 30 лет, сформировавшиеся у гинекологов стереотипы проведения ПАП часто не соответствуют современным рекомендациям.

Как показывают результаты исследования в гинекологических стационарах Волгограда, в целях профилактики ИОХВ широко используется «превентивная» послеоперационная АБТ. «Превентивная» АБТ в послеоперационный период проводится в 3,2 раза чаще (76,2%), чем ПАП (23,8%). В 64 (10,6%) случаях антибиотикопрофилактика дополнялась назначением АБП в течение 5–7 дней в послеоперационный период при отсутствии показаний. У 45,3±6,2% пациенток, кроме цефалоспоринов I и III поколений, вводимых перед операцией, использовали другие АБП, такие, как аминогликозиды, ампициллин, оксациллин, доксициклин.

Наиболее часто для «превентивной» АБТ применяли в виде монотерапии гентамицин – у 105 (22,9%) больных и ампициллин – у 64 (14%), то есть антибиотики, не перекрывающие спектр потенциальных возбудителей ИОХВ и характеризующиеся высокой частотой резистентности к ним микроорганизмов [8].

Более того, гентамицин относится к токсичным препаратам, и его применение может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций [8]. Можно предположить, что широкое использование этих препаратов в оперативной гинекологии обусловлено их меньшей стоимостью, большей доступностью и длительным опытом применения.

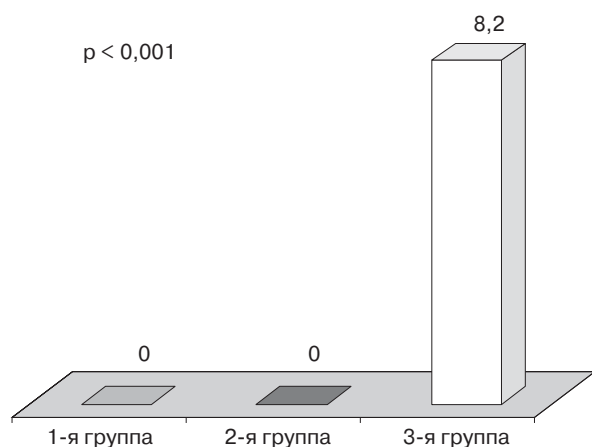


Рис. 1. Частота развития ИОХВ после экстирпации матки в зависимости от проведения ПАП, %

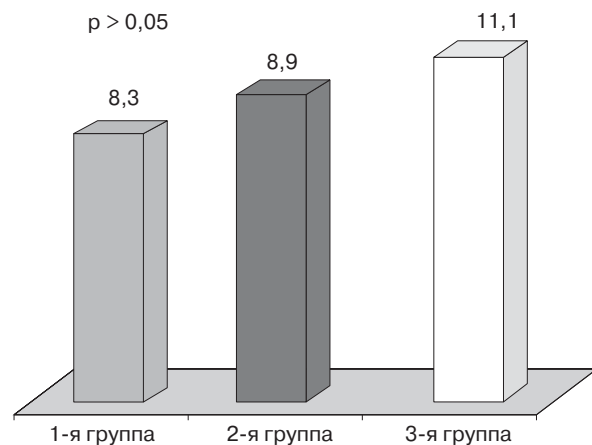


Рис. 2. Длительность стационарного лечения в послеоперационный период после экстирпации матки в зависимости от проведения ПАП, число койко-дней

С другой стороны, многие специалисты считают, что применение АБП в послеоперационный период «в любом случае не повредит», а скорее всего позволит уменьшить риск развития ИОХВ. Однако, как показали результаты исследования, превентивное назначение антибиотиков после операции не предупреждает развитие послеоперационных инфекционных осложнений.

Данные литературы также демонстрируют зависимость частоты ИОХВ от сроков периоперационного применения АБП [9, 14]. Так, если антибиотик вводится после операции (через 8–9 ч после разреза), частота развития ИОХВ увеличивается до 5% по сравнению с 0,5% при введении препарата за 1 ч до разреза [14].

Результаты нашего исследования показали, что

у врачей нет единого мнения относительно выбора АБП. Наиболее часто с профилактической целью при экстирпации матки применяется цефазолин – 75,9% случаев в режиме, рекомендуемом основными руководствами по ПАП. Выбор цефалоспоринов I поколения для профилактики ИОХВ считается вполне обоснованным, так как они имеют спектр активности в отношении наиболее распространенных возбудителей ИОХВ, в первую очередь стафилококков, создают высокие концентрации в области операции и характеризуются низкой токсичностью [12].

Однако, учитывая важное значение анаэробов в развитии ИОХВ органа (полости) после гистерэктомии, а также, по данным нашего исследования, высокую распространенность хронических воспалительных заболеваний матки и придатков как фактора риска развития ИОХВ, в целях профилактики рекомендуется использовать цефалоспорины I–II поколений в комбинации с антианаэробным препаратом (метронидазолом) [7, 9, 11] или ингибиторозащищенные пенициллины [8–10].

Кроме цефалоспоринов I поколения, часто для ПАП в гинекологии используются цефалоспорины III поколения. Так, при исследовании выявлено, что 19 (24,1%) женщин, перенесших экстирпацию матки, с профилактической целью получали цефотаксим – антибиотик, не рекомендуемый для ПАП [12].

По мнению большинства авторов, цефалоспорины III поколения, обладающие высокой активностью в основном в отношении грамотрицательной микрофлоры, не должны быть «стандартными» препаратами для ПАП, а оставаться резервом для АБТ развившихся инфекционных осложнений [4, 12]. Кроме того, цефалоспорины III поколения имеют более высокую стоимость, чем цефалоспорины I–II поколений [12].

При выявленных стереотипах периоперационного применения АБП частота ИОХВ составила 8,1%. В 4,3% случаев зарегистрировано развитие поверхностной или глубокой ИОХВ разреза, в 3,8% – ИОХВ органа (полости). При этом ни одной больной не проводилась ПАП. Все женщины после операции получали «превентивную» АБТ.

Итак, профилактическое назначение АБП в послеоперационный период не снижает риск развития ИОХВ.

Лечение ИОХВ должно проводиться АБП, активными в отношении наиболее распространенных возбудителей. Важный диагностический критерий развития ИОХВ – положительный результат культурального исследования отделяемого из операционной раны [2, 5]. На основании данных о чувстви-

Таблица 3. Частота назначения антибактериальных препаратов для лечения инфекционных осложнений после экстирпации матки, $n = 49$

Препараты, варианты лечения	Абс. число	%
Монотерапия	16	32,7
Цефазолин	3	6,1
Цефотаксим	6	12,2
Доксициклин	7	14,3
Комбинированная терапия	33	67,4
Цефотаксим + метронидазол	19	38,8
Цефотаксим + доксициклин	10	20,4
Ципрофлоксацин + метронидазол	4	8,2

тельности к АБП основных возбудителей инфекции проводится выбор соответствующего антибиотика. К сожалению, во многих лечебно-профилактических учреждениях возможности микробиологических лабораторий ограничены, бактериологическое исследование раневого отделяемого не проводится или его результаты становятся известны слишком поздно.

Таким образом, в большинстве случаев выбор препаратов для АБТ проводится эмпирически с учетом спектра потенциальных возбудителей и без учета чувствительности микроорганизмов к используемым антибиотикам в конкретном стационаре.

Современная терапия ИОХВ после экстирпации матки должна быть направлена одновременно против аэробов и анаэробов. Основными возбудителями ИОХВ в этом случае являются грамположительные кокки (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp.), составляющие, по данным литературы, 70–90% случаев, и аэробные грамотрицательные палочки (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp.). В качестве возбудителей ИОХВ органа (полости) большое значение имеют ассоциации аэробов и анаэробов [1, 4, 7, 8].

Препаратами выбора для лечения ИОХВ в оперативной гинекологии являются ингибиторозащи-

щенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), карбапенемы, комбинации цефалоспоринов III–IV поколений или фторхинолонов с метронидазолом, а также карбапенемы [8, 9, 15]. Результаты нашего исследования свидетельствуют об относительно правильном выборе гинекологами АБП для лечения послеоперационных инфекционных осложнений.

Так, для лечения ИОХВ наиболее часто использовались цефалоспорины III поколения. При этом в 33 (67,3±6,7%) случаев проводилась АБТ двумя препаратами, которые назначали в таких комбинациях, как цефотаксим + метронидазол, цефотаксим + доксициклин, ципрофлоксацин + метронидазол.

Выводы

1. В данном исследовании факторы риска развития ИОХВ имели 74,8±1,8% больных, подвергшихся гистерэктомии. Среди факторов риска преобладали воспалительные заболевания органов малого таза (61,0±2,3%) и избыточная масса тела (29,6±2,2%).

2. У 8,2±1,1% пациенток после экстирпации матки развились ИОХВ, при этом все они не получали ПАП. В структуре послеоперационных инфекционных осложнений преобладали поверхностная ИОХВ разреза (4,0±0,8%). На долю глубокой ИОХВ разреза и ИОХВ органа (полости) пришлось 0,33±0,23 и 3,83±0,78% случаев соответственно.

3. Выявлены стереотипы нерационального периоперационного применения АБП при экстирпации матки. Один из них – высокая частота гистерэктомии, при которой не проводится периоперационная антибиотикопрофилактика (86,8%). Подавляющему числу (76,2%) пациенток вместо ПАП была назначена «превентивная» АБТ в послеоперационный период.

Литература

- Whitehouse J.D., Sexton D.J., Kirkland K.B. Infection control: past, present, and future issues. *Compr Ther* 1998;24:71-7.
- Central Public Health Laboratory. Surgical Site Infection. Analysis of Year's Surveillance in English Hospitals, 1997–98. Available from www.phls.org.uk
- Beam T.R., Gilbert D.N., Kunin C.M., editors. Европейское руководство по клинической оценке противон-

фекционных лекарственных средств. Пер. с англ. Смоленск: Амипресс; 1996.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN guidelines: an introduction to SIGN methodology for the development of valid evidence based clinical guidelines. Edinburgh; 2000.
- Антибиотикопрофилактика в хирургии: Методические рекомендации. Под ред. В.К. Гостищева. Москва; 1997.

6. Зубков М.Н., Чегин В.М., Зубков М.М. Современные принципы антибиотикопрофилактики хирургических инфекций. *Кремлевская мед. Клин вестн* 2000; 2. Available from www.rmc.ru:8101/publ
7. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. Москва: Медпресс; 2001.
8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Москва: Боргес; 2002.
9. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная терапия в таблицах. *Consilium Medicum* 2001;3:4-50.
10. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., editors. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 33th ed. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy, Inc; 1999.
11. Омеляновский В.В., Щукина Н.А., Буянова С.Н. Основные принципы антибиотикопрофилактики в гинекологии. *Вестн рос ассоц акушеров-гинекологов* 1999;3:90-4.
12. Фомина И.П., Смирнова Л.Б., Гельфанд Е.Б. Антибиотики в профилактике хирургической инфекции. *Антибиотики и химиотер* 1998;43:35-43.
13. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:247-78.
14. Classen D.C., Evans R.S., Pestotnik S.L., et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-6.
15. Woods R.K., Dellinger E.P. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Physician* 1998; 57:2731-40.

УДК 615.33.074

Амоксиклав® 2X – новая пероральная форма амоксициллина/клавуланата

Внебольничные инфекции дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, а также инфекций смешанной этиологии с участием анаэробов по-прежнему остаются важной проблемой антимикробной химиотерапии. В то же время число пероральных антимикробных препаратов, активных в отношении этого широкого спектра возбудителей, включая антибиотикорезистентные штаммы, и вместе с тем имеющих удобный режим дозирования и хорошую переносимость, весьма ограничено [1].

Несмотря на то, что комбинация амоксициллина с калиевой солью клавулановой кислоты (клавуланат) применяется уже более 20 лет, она сохраняет высокую активность против большинства бактериальных возбудителей внебольничных инфекций [2, 3].

До настоящего времени амоксициллин/клавуланат назначали по 375 мг (в соотношении 2:1), а позднее – по 625 мг (в соотношении 4:1) каждые 8 ч. Суточная доза клавуланата в этом случае оказывается более высокой, чем, как оказалось, необходимо для инактивации β -лактамаз. В то же время высокое содержание клавуланата приводит к повышению частоты *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР), особенно к дисфункции *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ).

Современной тенденцией стало повышение доли амоксициллина. Более высокое содержание амоксициллина позволяет преодолеть устойчивость большинства пенициллинорезистентных пневмококков, а снижение суточной дозы клавуланата дает возможность улучшить переносимость препарата при сохранении высокой активности в отношении β -лактамаз.

Таким образом, амоксиклав 2X, содержащий 875 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата (в соотношении 7:1), при сохранении клинической эффективности позволяет не только добиться более удобного для пациента двукратного режима дозирования, но и снижения числа НЛР [4, 5].

Амоксиклав 2X способен поддерживать кон-

центрацию, превышающую МПК₉₀ для пневмококков, включая умеренно резистентные штаммы, и гемофильной палочки на протяжении более 40% интервала времени между дозами, что является фармакодинамическим условием, обеспечивающим эффективность β -лактамных антибиотиков [2, 4].

Спектр активности

Амоксиклав 2X, как и ранее разработанные формы амоксициллина/клавуланата, обладает широким спектром антибактериального действия. Он активен в отношении как чувствительных к амоксициллину штаммов, так и против многих бактерий, продуцирующих β -лактамазы – стафилококков, моракселл, гонококков, гемофильной и кишечной палочек, неспособных анаэробов и др. (см. таблицу).

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавуланата сходны. Оба компонента хорошо всасываются после приема внутрь. Биодоступность амоксициллина достигает 95%, клавуланата – более 60%. Прием пищи не влияет на степень всасывания.

Оба компонента хорошо проникают в большинство тканей и жидкостей организма, включая легкие, среднее ухо, плевральную, перитонеальную и синовиальную жидкости, печень, матку, яичники, предстательную железу, небные миндалины, мышечную ткань, желчный пузырь, секрет придаточных пазух носа, слюну, бронхиальный секрет.

Амоксициллин и клавуланат проникают через плацентарный барьер, но практически не поступают в грудное молоко. Концентрации обоих компонентов в спинномозговой жидкости низкие, в связи с чем препарат не рекомендуется применять при менингите.

Амоксициллин и клавуланат характеризуются низким связыванием с белками плазмы – 20 и 30% соответственно.

Клинически значимый спектр активности амоксициллина/клавуланата

Аэробы	
Грамположительные кокки	Стрептококки, включая <i>S. pneumoniae</i> и <i>S. pyogenes</i> Стафилококки, кроме метициллинорезистентных штаммов Энтерококки
Грамположительные палочки	<i>Listeria</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Nocardia</i> spp.
Грамотрицательные кокки	<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp.
Грамотрицательные палочки	Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> : <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. другие <i>Haemophilus</i> spp., включая <i>H. influenzae</i> и <i>H. ducreyi</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Vibrio</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp.
Анаэробы	
Спорообразующие	<i>Clostridium</i> spp., кроме <i>C. difficile</i>
Неспорообразующие	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Actinomyces israelii</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
Спирохеты	
	<i>Treponema pallidum</i>

Амоксициллин выводится почками практически в неизменном виде тубулярной секрецией и клубочковой фильтрацией. Клавуланат подвергается более интенсивному метаболизму в печени, выводится в основном путем клубочковой фильтрации, частично – в виде метаболитов.

Период полувыведения амоксициллина и клавуланата – 1–1,5 ч. Применение амоксициллина/клавуланата в соотношении компонентов 7:1 дважды в день позволяет тем не менее создавать в течение суток концентрацию амоксициллина, превышающую МПК для наиболее значимых возбудителей инфекций в течение не менее 40% интервала между дозами [2, 4, 5].

При тяжелой почечной недостаточности период полувыведения увеличивается до 7,5 ч для амоксициллина и до 4,5 ч – для клавуланата. У таких больных следует корректировать режим дозирования с учетом показателя клубочковой фильтрации. Оба компонента удаляются при гемодиализе и незначительно – при перитонеальном диализе.

Нежелательные лекарственные реакции

Амоксициллин/клавуланат в целом переносится хорошо. Наибольшую часть НЛР составляют: диарея (9%), тошнота (3%) и рвота (1%), а также кожная сыпь (3%).

Уменьшение суточной дозы клавуланата позволяет снизить риск развития НЛР со стороны ЖКТ. Так, частота диареи у взрослых при применении амоксициллина/клавуланата в соотношении 7:1 на 60% ниже, чем при использовании лекарственной формы для приема 3 раза в сутки [4].

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия амоксициллина/клавуланата преимущественно связаны с метаболизмом клавуланата в печени:

- усиливает токсичность метотрексата;
- повышает риск развития экзантемы при назначении совместно с аллопурином;
- повышает риск возникновения кровотечений при одновременном назначении с антикоагулянтами.

ми (варфарин), так как может увеличивать протромбиновое время.

Форма выпуска

Производится компанией «Lek» под торговым названием *амоксиклав®2Х* в виде таблеток, покрытых оболочкой, 1000 мг (875 мг/125 мг), упакованных в блистеры из алюминиевой фольги и поставляемых в упаковках по 14 таблеток.

Дозирование

Амоксиклав 2Х применяется внутрь.

Режим дозирования амоксиклава 2Х для взрослых и детей старше 12 лет (или с массой тела более 40 кг): одна таблетка по 1 г (875/125 мг) каждые 12 ч независимо от приема пищи.

Детям младше 12 лет (менее 40 кг массы тела) амоксиклав 2Х не назначается.

Дозирование при почечной недостаточности

При клиренсе креатинина более 10 мл/мин фармакокинетика амоксициллина/клавуланата практически не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин) доза составляет 1 таблетку по 1 г (875/125 мг) каждые 24 ч. При анурии интервал между дозами следует увеличивать до 48 ч и более.

Литература

1. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? *Int J Infect Dis* 2003;Suppl 1:5-10.
2. File T.M. Jr., Jacobs M.R., Poole M.D., Wynne B., 546–551, 556, 557 and 592 Clinical Study Groups. Outcome of treatment of respiratory tract infections due to *Streptococcus pneumoniae*, including drug-resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:235-47.

Показания к применению

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей: острый и хронический синусит, острый средний отит, перитонзиллярный абсцесс, тонзиллофарингит.
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Инфекции органов малого таза.
- Инфекции кожи и мягких тканей, включая укусы человека и животных.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции полости рта.
- Шанкرويد.
- Гонорея.

Заключение

Амоксиклав 2Х – препарат с новым соотношением содержания амоксициллина и клавуланата (7:1) и улучшенным режимом дозирования, способствующим повышению комплаентности пациентов и улучшению переносимости лечения при сохранении высокой клинической эффективности ранее используемых лекарственных форм – амоксициллина/клавуланата.

3. Todd P.A., Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1990;39:264-307.
4. Data on file. Lek D.D. 2003.
5. Vree T.B., Dammers E., Exler P. Identical pattern of highly variable absorption of clavulanic acid from four different oral formulations of co-amoxiclav in healthy subjects. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:373-8.

Краткие правила для авторов

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

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала

«Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»

или (предпочтительно) по электронной почте на адрес cmac@antibiotic.ru

Требования к представляемым рукописям

Краткое изложение технических требований:

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

Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи;
- 2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;
- 3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

Вторая страница

Вторая страница должна содер-

жать резюме (объемом не более 250 слов).

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований на человеке, укажите, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений p , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите

детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

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

Список литературы

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

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

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

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

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Статьи в журналах

1. Стандартная журнальная статья

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

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

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

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

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

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

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

4. Статья написана не на английском языке

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

Отечественные статьи указываются на русском языке.

5. Том с приложением

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

6. Номер с приложением

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

7. Том, разделенный на части

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

8. Номер, разделенный на части

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

9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

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

10. Журнал без деления на тома или номера

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

11. Нумерация страниц римскими цифрами

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

12. Тип статьи, указываемый при необходимости

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

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

13. Статья, содержащая опровержение

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

14. Статья с опубликованным впоследствии опровержением

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

15. Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток

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

Книги и другие монографии

16. Физические лица в качестве авторов

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

17. Редакторы, составители в качестве авторов

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

18. Организация в качестве автора и издателя

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

19. Глава в книге

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

20. Материалы конференции

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

21. Доклад на конференции

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

22. Научный или технический отчет

Изданный финансирующей организацией:

Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US),

Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

23. Диссертация

Kaplan S.J. Posthospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

24. Патент

Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; No-voste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Другие опубликованные материалы

25. Газетная статья

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

26. Аудио- и видеоматериалы

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27. Юридические материалы

Публичное право:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Законопроект:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Кодекс Федеральных правил:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.25.7 (1995).

Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on

Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

28. Карта

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

29. Библия

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

30. Словари и аналогичные издания

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31. Классическая литература

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Неопубликованные материалы

32. В печати

Примечание: вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу», так как не все статьи будут напечатаны.

Leshner A.I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

Электронные материалы

33. Журнальная статья в электронном формате

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

34. Монография в электронном формате

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA

Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

35. Компьютерный файл

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Таблицы и рисунки

Печатайте каждую таблицу/рисунок на отдельном листе.

Все таблицы/рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы в порядке первого упоминания в тексте. Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы/рисунка.

Убедитесь, что все таблицы/рисунки упомянуты в тексте.

Если Вы используете данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, получите на это разрешение и полностью приведите источник.

Единицы измерения

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

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

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

Сокращения и символы

Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Не применяйте сокращения в названии статьи и в резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения).