

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии
Смоленской государственной
медицинской академии

Учредитель:

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

Издатель:

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

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№ 019273)
Тираж 2500 экз.

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»
на 2-е полугодие 2005 г. агентства
«Роспечать»:
82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

По объединенному каталогу «Пресса
России» на 2-е полугодие 2005 г.
агентства «АПР»:
38290 – для индивид. подписчиков;
38041 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

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

Адрес электронной почты:
smac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.antibiotic.ru/smac

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

Присланные в редакцию статьи проходят
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов

Ответственность за достоверность реклам-
ных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

Методические рекомендации

Р.Ф. Деллинджер, Ж.М. Карле, Г. Мазур, Х. Герлах, Т. Каландра,
Дж. Коэн, Х. Геа-Банакло, Д. Ке, Дж. Маршалл, М.М. Паркер, Г. Рэмсей,
Дж.Л. Циммерман, Ж.-Л. Винсент, М.М. Леви, Комитет по разработке
рекомендаций движения «За выживание больных с сепсисом» –
Рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом
и септическим шоком 208

Болезни и возбудители

В.Н. Французов, Е.В. Хайкина, Г.К. Решедько – Диагностика и лечение
хирургических инфекций стопы при сахарном диабете 235
С.Н. Авдеев, А.Г. Шанина, А.Г. Чучалин – Бактериальная инфекция
у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью 245
Ю.А. Белькова – Пиодермии в амбулаторной практике 255
И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха – Неферментирующие
граммотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных
инфекций: клинические, микробиологические
и эпидемиологические особенности 271

Антимикробные препараты

Л.С. Страчунский, А.В. Веселов – Спирамицин: место
в современной химиотерапии (классика и современность) 286
М. Крескен, Х. Лодде – Фторхинолоном какого поколения
следует считать левофлоксацин? 298

Информация

Список конференций 305

Главный редактор:
А.И. Синопальников Москва

Зам главного редактора:
А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:
А.В. Веселов Смоленск

Редакционная коллегия:

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

Международный редакционный совет:

П. Аппельбаум Херши, США
Дж. Бартлетт Балтимор, США
И. Березняков Харьков, Украина
Х. Гаран Барселона, Испания
Ж. Занель Манитоба, Канада
Э. Каплан Миннеаполис, США
Д. Корналия Верона, Италия
С. Леви Бостон, США
Д. Ливермор Лондон, Великобритания
Т. Мацеи Флоренция, Италия
Т. Матсумото Китакуши, Япония
К. Набер Штраубинг, Германия
К. Норд Гудинге, Швеция
А. Родлофф Лейпциг, Германия
Э. Рубинштейн Манитоба, Канада

Редактор номера:
Кузнецова С.М. Москва

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

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

Editorial Manager:
A.V. Veselov Smolensk

Editorial Board:

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

International Advisory Board:

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

Editor of Issue:
Kuznetsova S.M. Moscow

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

2005, Vol. 7, No 3

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

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

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

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

Internet address:
www.antibiotic.ru/cmac

Peer reviewed

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

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

All rights reserved

Proper citation is required

Contents

Guideline

- R. Phillip Dellinger, J.M. Carler, H. Masur, H. Gerlach, T. Calandra, J. Cohen, J. Gea-Banacloche, D. Keh, J.C. Marshall, M.M. Parker, G. Ramsay, J.L. Zimmerman, J.-L. Vincent, M.M. Levy* – Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. 208

Diseases and Pathogens

- V.N. Frantsuzov, E.V. Haykina, G.K. Reshedko* – Diagnostic and Therapeutic Approaches in Diabetic Foot Infections. 235
- S.N. Avdeev, A.G. Shanina, A.G. Chuchalin* – Bacterial Infection in COPD Patients with Acute Respiratory Failure 245
- Y.A. Belkova* – Pyoderma in Outpatients 255
- I.A. Shaginyan, M.U. Chernukha* – Infections Caused by Nonfermenting Gram-negative Rods: Epidemiological, Microbiological and Clinical Features 271

Antimicrobials

- L.S. Stratchounski, A.V. Veselov* – Spiramycin: Place in the Modern Chemotherapy (the Classic and the Present) 286
- M. Kresken, H. Lode* – Which Generation – II or III – Levofloxacin Should Be Put in?. 298

Information

- Conference Diary 305

УДК 616.94+616-00136

Рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком

Р.Ф. Деллинджер, Ж.М. Карле, Г. Мазур, Х. Герлах, Т. Каландра, Дж. Коэн, Х. Геа-Банакло, Д. Ке, Дж. Маршалл, М.М. Паркер, Г. Рэмсей, Дж.Л. Циммерман, Ж.-Л. Винсент, М.М. Леви, Комитет по разработке рекомендаций движения «За выживание больных с сепсисом»

Организации-спонсоры: Американская сестринская ассоциация по реанимации и интенсивной терапии, Американский колледж пульмонологов, Американский колледж врачей неотложной помощи, Американское торакальное общество, Общество по интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии, Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням, Европейское общество по интенсивной терапии, Европейское респираторное общество, Международный форум по сепсису, Общество по реанимации и интенсивной терапии, Общество по хирургическим инфекциям.

Печатается с разрешения Общества по реанимации и интенсивной терапии, Европейского общества по интенсивной терапии и Международного форума по сепсису.

Цель. В 2003 г. эксперты в области реанимации, интенсивной терапии и инфекционных болезней, представляющие 11 международных организаций, разработали рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком для использования их в клинической практике. Эти рекомендации были разработаны под эгидой международного движения «За выживание больных с сепсисом», целью которого является повышение уровня знаний врачей в этой области и улучшение исходов при тяжелом сепсисе.

Дизайн. В процессе создания рекомендаций были использованы модифицированный метод Делфи, материалы согласительной конференции, нескольких заседаний рабочих подгрупп и ведущих экспертов, телеконференции и результаты обсуждения рекомендаций в Интернете по подгруппам и Комитетом по разработке рекомендаций движения «За выживание больных с сепсисом» (далее – Комитет).

Методы. Для определения категории доказательности каждой рекомендации использовался модифицированный метод Делфи. Проведен систематический обзор данных литературы, которые были разделены на 5 уровней доказательности с целью распределения всех рекомендаций по 5 категориям (от А до Е), где категория А обозначает высшую степень доказательности. Педиатрические аспекты представлены с целью

показать различия в ведении взрослых и детей с сепсисом.

Результаты. Ключевые рекомендации, перечисленные по категориям (не по иерархическому принципу), включают в себя следующие аспекты: ранняя целенаправленная интенсивная терапия у пациентов с сепсисом в первые 6 ч после установления диагноза; адекватные диагностические методы исследования с целью выявления возбудителя инфекции до начала антибиотикотерапии; раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия; оценка эффективности проводимой антибиотикотерапии на основании микробиологических и клинических данных с целью достижения ее этиотропности; проведение антибиотикотерапии длительностью 7–10 дней, определяемой клиническим ответом; контроль за источником инфекции с акцентом на использование методов с оптимальным соотношением риск/преимущества; эквивалентность использования кристаллоидов и коллоидов для инфузионной терапии; проба с объемной нагрузкой с целью восстановления адекватного уровня среднего артериального давления; использование вазопрессоров норадреналина и допамина в качестве выбора; осторожное использование вазопрессина до получения результатов проводимых исследований; отказ от использования низких доз допамина с целью улучшения почечного кровотока; использование в некоторых

клинических ситуациях инотропной поддержки добутамином; отказаться от стремления повышать доставку кислорода выше нормального уровня; применение «стресс-доз» глюкокортикоидов при септическом шоке; использование рекомбинантного активированного протеина С у пациентов с тяжелым сепсисом и высоким риском развития летального исхода; поддержание гемоглобина на уровне 7–9 г/дл после устранения тканевой гипоперфузии и при отсутствии у пациента ишемической болезни сердца или острой кровопотери; адекватное использование свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы; применение стратегии использования малых дыхательных объемов и ограничения давления плато при синдроме острого повреждения легких/респираторном дистресс-синдроме взрослых; использование минимальных величин положительного давления в конце выдоха при СОПЛ /РДСВ; ведение пациента в полулежачем положении при отсутствии противопоказаний; использование протокола отлучения от ИВЛ и протоколов седативной терапии/обезболивания, предполагающих периодическое болюсное введение седативных препаратов или их постоянную инфузию с ежедневным прерыванием/уменьшением седативной терапии; по возможности избегать применения миорелаксантов; поддержание гликемии на уровне <150 мг/дл после начальной стабилизации состояния пациента; учитывать эквивалентность таких методов, как непрерывная веновенозная гемофильтрация и периодический гемодиализ; не использовать гидрокарбонат натрия при pH >7,15; профилактика тромбоза глубоких вен и образования

стрессовых язв; решение вопроса об ограничении интенсивной терапии в соответствующих ситуациях.

К педиатрическим аспектам относятся: необходимость проведения интубации трахеи в связи с низкой функциональной остаточной емкостью легких у детей; более трудное обеспечение сосудистого доступа; проведение инфузионной терапии из расчета на массу тела в дозе 40–60 мл/кг или (при необходимости) в более высоких дозах; низкий сердечный выброс и высокое общее периферическое сопротивление сосудов – наиболее распространенный гемодинамический профиль; более интенсивное использование в качестве целевых показателей данных физикального обследования; проблема использования высоких доз глюкокортикоидов при септическом шоке; более высокий риск развития гипогликемии при проведении агрессивного контроля уровня глюкозы в крови с помощью инсулина.

Заключение. Разработанные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, касаются многих аспектов ведения пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Соблюдение данных рекомендаций должно привести к улучшению исходов у данных пациентов. Влияние внедрения этих рекомендаций будет изучаться, и они будут пересматриваться ежегодно или более часто по мере появления новой важной информации.

Ключевые слова: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, септический синдром, инфекция, рекомендации, доказательная медицина, движение «За выживание больных с сепсисом».

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock

R. Phillip Dellinger, MD; Jean M. Carlet, MD; Henry Masur, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Thierry Calandra, MD; Jonathan Cohen, MD; Juan Gea-Banacloche, MD, PhD; Didier Keh, MD; John C. Marshall, MD; Margaret M. Parker, MD; Graham Ramsay, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Mitchell M. Levy, MD; for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee

American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Society of Critical Care Medicine, Surgical Infection Society.

Reproduced with permission from the Society of Critical Care Medicine, the European Society of Intensive Care and Medicine and the International Sepsis Forum.

Objective: In 2003, critical care and infectious disease experts representing 11 international organizations developed management guidelines for severe sepsis and septic shock that would be of practical use for the bedside clinician, under the auspices of the Surviving Sepsis

Campaign, an international effort to increase awareness and improve outcome in severe sepsis.

Design: The process included a modified Delphi method, a consensus conference, several subsequent smaller meetings of subgroups and key individuals, teleconfe-

rences, and electronic-based discussion among subgroups and among the entire committee.

Methods: We used a modified Delphi methodology for grading recommendations, built on a 2001 publication sponsored by the International Sepsis Forum. We undertook a systematic review of the literature graded along five levels to create recommendation grades from A to E, with A being the highest grade. Pediatric considerations were provided to contrast adult and pediatric management.

Results: Key recommendations, listed by category and not by hierarchy, include early goal-directed resuscitation of the septic patient during the first 6 hrs after recognition; appropriate diagnostic studies to ascertain causative organisms before starting antibiotics; early administration of broad-spectrum antibiotic therapy; reassessment of antibiotic therapy with microbiology and clinical data to narrow coverage, when appropriate; a usual 7–10 days of antibiotic therapy guided by clinical response; source control with attention to the method that balances risks and benefits; equivalence of crystalloid and colloid resuscitation; aggressive fluid challenge to restore mean circulating filling pressure; vasopressor preference for norepinephrine and dopamine; cautious use of vasopressin pending further studies; avoiding low-dose dopamine administration for renal protection; consideration of dobutamine inotropic therapy in some clinical situations; avoidance of supranormal oxygen delivery as a goal of therapy; stress-dose steroid therapy for septic shock; use of recombinant activated protein C in patients with severe sepsis and high risk for death; with resolution of tissue hypoperfusion and in the absence of coronary artery disease or acute hemorrhage, targeting a hemoglobin of 7–9 g/dL; appropriate use of fresh frozen plasma and platelets; a low tidal volume and limitation of

inspiratory plateau pressure strategy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome; application of a minimal amount of positive end-expiratory pressure in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome; a semirecumbent bed position unless contraindicated; protocols for weaning and sedation/analgesia, using either intermittent bolus sedation or continuous infusion sedation with daily interruptions/lightening; avoidance of neuromuscular blockers, if at all possible; maintenance of blood glucose <150 mg/dL after initial stabilization; equivalence of continuous veno-veno hemofiltration and intermittent hemodialysis; lack of utility of bicarbonate use for pH >7.15; use of deep vein thrombosis/stress ulcer prophylaxis; and consideration of limitation of support where appropriate. Pediatric considerations included a more likely need for intubation due to low functional residual capacity; more difficult intravenous access; fluid resuscitation based on weight with 40–60 mL/kg or higher needed; decreased cardiac output and increased systemic vascular resistance as the most common hemodynamic profile; greater use of physical examination therapeutic end points; unsettled issue of high-dose steroids for therapy of septic shock; and greater risk of hypoglycemia with aggressive glucose control.

Conclusion: Evidence-based recommendations can be made regarding many aspects of the acute management of sepsis and septic shock that are hoped to translate into improved outcomes for the critically ill patient. The impact of these guidelines will be formally tested and guidelines updated annually and even more rapidly as some important new knowledge becomes available.

Key words: sepsis; severe sepsis; septic shock; sepsis syndrome; infection; guidelines; evidence-based medicine; Surviving Sepsis Campaign.

Введение

Летальность при тяжелом сепсисе (связанная с инфекцией органная дисфункция или гипоперфузия тканей) и септическом шоке (гипотензия, не контролируемая инфузионной терапией, в сочетании с органной дисфункцией или гипоперфузией тканей) в большинстве лечебных учреждений остается неприемлемо высокой [1, 2]. Так же как при приступе стенокардии или ишемической атаке головного мозга, своевременность и адекватность терапии, проводимой в первые часы после развития сепсиса, в значительной степени влияет на исход заболевания. Группа международных экспертов в области реанимации и интенсивной терапии инфекционных заболеваний, занимающихся вопросами диагностики и лечения инфекций и сепсиса, которые представляют 11 организаций, собрались вместе для разработки рекомендаций для клиницистов с целью улучшения исходов при тяжелом сепсисе

и септическом шоке (СШ). Процесс разработки рекомендаций стал второй фазой движения «За выживание больных с сепсисом», представляющего собой попытку на международном уровне повысить компетентность врачей в этой области и улучшить исходы при тяжелом сепсисе. Расходы на проведение заседаний, а также финансовая поддержка экспертов, участвовавших в разработке рекомендаций, были покрыты за счет образовательных грантов, выданных фармацевтическими производителями. При этом в состав Комитета не входили представители фармацевтических компаний, они не участвовали в разработке рекомендаций и не присутствовали на заседаниях Комитета. Компаниям было запрещено знакомиться с рекомендациями в ходе их разработки и давать свои комментарии. Спонсоры программы, предоставившие образовательные гранты, не имели возможности ознакомиться с рекомендациями до тех пор, пока документ не был прорецен-

зирован и принят к публикации в окончательном варианте. Первая фаза движения «За выживание больных с сепсисом» была начата в октябре 2002 г. с принятия Барселонской Декларации по повышению выживаемости при тяжелом сепсисе. Третья фаза движения будет заключаться в непосредственном использовании рекомендаций в реальной клинической практике с целью оценки влияния их внедрения на исходы заболевания. Приводимый ниже документ представляет собой резюме согласованных решений экспертов Комитета и содержит ключевые практические рекомендации. Эти рекомендации разработаны с целью стать руководством к действию для клиницистов, занимающихся лечением пациентов с тяжелым сепсисом и СШ, однако они не могут быть применимы абсолютно ко всем пациентам. Рекомендации, содержащиеся в этом документе, не могут заменить клинического мышления врача, когда он сталкивается с уникальным набором различных характеристик конкретного пациента. Несмотря на то что эти рекомендации преимущественно касаются ведения пациентов, находящихся в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), многие из них могут быть адекватно применены и к пациентам других отделений до их поступления в ОРИТ. Также следует отметить, что в условиях ограниченных ресурсов выполнение тех или иных рекомендаций может оказаться невозможным.

Методы

Представленные рекомендации разделены на несколько категорий с помощью модифицированного метода Делфи и ранее описанных уровней и категорий (таблица). Методы, примененные при разработке этого документа, взяты из публикации 2001 г., профинансированной Международным форумом по сепсису (ISF), где использовались те же категории и уровни доказательности [4]. Публикация 2001 г., которая была использована в качестве отправной точки для процесса создания рекомендаций, представляла собой результаты поиска клинических исследований за предшествующие 10 лет в базе данных MEDLINE, а также результаты ручного поиска в других значимых медицинских журналах. Подразделы для каждой рекомендации имели перекрестные ссылки со словами «сепсис», «тяжелый сепсис», «септический шок», «септический синдром» и «инфекция». В рекомендациях движения «За выживание больных с сепсисом» были рассмотрены и проанализированы доказательные данные, приведенные в публикации 2001 г. (начиная с 1999 г.), а затем то же самое было сделано в отношении доказательных данных,

полученных в период с 2000 по 2003 г. Работа Комитета началась в июне 2003 г. с заседания, на котором были представлены первые данные и рекомендации. Рекомендации подвергались обсуждению и критике. Каждое клиническое исследование, использованное для обоснования рекомендаций, было отнесено к тому или иному уровню доказательности согласно методике, представленной в таблице, и оценивалось на наличие/отсутствие таких важных элементов, как скрытая рандомизация, «ослепленный» анализ исходов, наличие анализа по принципу «все включенные пациенты» (ITT-анализ), точное определение первичных переменных интереса. Все статьи вначале анализировались, как правило, 2–3 экспертами в зависимости от того, в какую подгруппу они были определены. Такой показатель, как выживаемость (через 28–30 дней), был стандартной переменной интереса, использовавшейся для оценки преимуществ, и при использовании альтернативных переменных это указывалось в обосновании рекомендаций. При наличии очевидных доказательств преимущества в популяции тяжелых пациентов, которые включают большее количество пациентов с сепсисом, эти исследования рассматривались при определении категории рекомендации. При разработке рекомендаций не использовалась строгая доказательная методология с балльной системой. Целью обсуждения экспертами Комитета был полный консенсус, достигнутый в отношении всех, за исключением двух, рекомендаций. В двух последних случаях (рекомендации С3 и Н1) решение было найдено путем исключения субрекомендаций, по поводу которых мнения экспертов различались. В случаях, когда мнения экспертов по поводу уровня доказательности данных (клинического исследования) не совпадали, для консультации приглашался независимый внешний эпидемиолог. Такая ситуация возникла всего один раз. Каждый участник заполнял форму, в которой указывал на возможный конфликт интересов, и эксперты не распределялись в подгруппу по определенной теме, если они имели возможный конфликт интересов. После основного заседания Комитета совершенствование рекомендаций продолжилось путем взаимодействия по электронной почте членов Комитета. Второе заседание основных членов Комитета состоялось в октябре 2003 г. Документ был представлен в окончательном виде и одобрен согласительным комитетом и организациями-спонсорами в декабре 2003 г.

В настоящее время принципы доказательной медицины все шире применяются к данным, полученным в клинических исследованиях, изучающих методы лечения. Оценка диагностических методов

Категории доказательности рекомендаций и уровни доказательности данных, на которых они основаны ([3] с изм.)

Категории доказательности рекомендаций	Основание
A	Данные, полученные как минимум в 2 исследованиях I уровня
B	Данные, полученные в 1-м исследовании I уровня
C	Данные, полученные в исследованиях только II уровня
D	Данные, полученные как минимум в одном исследовании III уровня
E	Данные IV и V уровня доказательности

Уровни доказательности данных	Характеристика исследования
I	Крупные рандомизированные исследования с отчетливыми результатами; низкий риск ложноположительной (α) или ложноотрицательной (β) ошибки
II	Небольшие рандомизированные исследования с неоднозначными результатами; умеренный или высокий риск ложноположительной (α) и/или ложноотрицательной (β) ошибки
III	Нерандомизированные контролируемые исследования
IV	Нерандомизированные исследования с «историческим» контролем, мнения экспертов
V	Описание серии случаев, неконтролируемые исследования, мнения экспертов

с помощью этих принципов изучена в меньшей степени. При знакомстве с этим документом можно заметить, что большинство рекомендаций не поддерживается доказательствами высокого уровня. Многие из них основаны только на мнении экспертов. Для того чтобы основная рекомендация имела более высокую категорию доказательности (категория A, B, C или D), поддерживающее ее исследование(я) должно(ы) продемонстрировать различия в клинических исходах. Исследования, в которых показаны физиологические изменения, которые могут быть возможными заменителями клинических преимуществ, не использовались сами по себе в качестве опорных исследований, но применялись для того, чтобы поддержать достоверность исследований с клинически важными переменными интереса, такими как выживаемость или длительность пребывания в ОРИТ. Категории A, B и C требуют наличия подтверждающих преимуществ рандомизированных исследований. Рекомендации разделены по категориям и сопровождаются их обоснованием. Для рекомендаций категорий A–D приведены ссылки на источники данных. Отнесение рекомендации в ту или иную категорию не определяет уровень приоритетности соответствующего мероприятия, а только указывает на степень поддержки ее данными литературы. Вопросы, касающиеся ведения детей, представлены в конце документа и затрагивают только те аспекты, которые отличаются от таковых у взрослых. Рекомендации сгруппированы по отдельным направлениям ведения пациентов, а не по иерархическому принципу.

А. Начальная интенсивная терапия

- Интенсивная терапия у пациентов с тяжелым сепсисом или сепсис-индуцированной гипоперфузией тканей (гипотензия или лактоацидоз) должна начинаться как можно быстрее после того, как выявлен данный синдром, и не должна откладываться до момента поступления пациента в ОРИТ. Повышение содержания лактата в сыворотке крови у пациентов из группы риска без гипотензии указывает на гипоперфузию тканей. Проводимая в первые 6 ч интенсивная терапия у пациентов с сепсис-индуцированной гипоперфузией тканей должна быть направлена на достижение всех перечисленных ниже целевых показателей:
 - *центральное венозное давление* (ЦВД) – 8–12 мм рт. ст.;
 - *среднее артериальное давление* (АД_{ср.}) – ≥ 65 мм рт. ст.;
 - диурез – $\geq 0,5$ мл/кг·ч;
 - сатурация крови в верхней полой вене (SvcO₂) или сатурация смешанной венозной крови – $\geq 70\%$.

Категория B

Обоснование. В одноцентровом рандомизированном контролируемом исследовании показано, что ранняя целенаправленная интенсивная терапия повышает выживаемость пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с СШ [5]. Интенсивная терапия, направленная на поддержание указанных выше показателей в течение первых

6 ч, приводила к снижению 28-дневной летальности. Эксперты согласительной группы пришли к консенсусу, что сатурация крови в верхней полой вене и сатурация смешанной венозной крови являются эквивалентными показателями. Как периодическое, так и постоянное измерение сатурации крови в процессе лечения пациентов считается приемлемым. Несмотря на то что определение содержания лактата в крови может оказаться полезным, этот тест недостаточно точен для того, чтобы использовать его с целью оценки состояния тканевого обмена. У пациентов, находящихся на *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), учитывая наличие у них повышенного внутригрудного давления, рекомендуется поддерживать ЦВД на более высоком уровне – 12–15 мм рт. ст. Указанный подход также может быть обоснованным у пациентов с повышенным внутрибрюшным давлением. Несмотря на то что тахикардия у пациентов с СШ может быть связана с несколькими причинами, уменьшение *частоты сердечных сокращений* (ЧСС) при проведении *инфузионной терапии* (ИТ) часто является важным маркером улучшения наполнения сосудистого русла.

2. Если в первые 6 ч интенсивной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом или СШ сатурация крови в верхней полой вене или смешанной венозной крови не достигает 70%, несмотря на ИТ, поддерживающую ЦВД на уровне 8–12 мм рт. ст., то для достижения целевого показателя сатурации необходимо провести переливание эритроцитарной массы с целью поддержания гематокрита $\geq 30\%$ и/или начать инфузию добутамина (в дозе до 20 мкг/кг/мин).

Категория В

Обоснование. Протокол лечения, который использовался в указанном выше исследовании, был направлен на повышение сатурации смешанной венозной крови до $\geq 70\%$. Это достигалось последовательным проведением следующих мероприятий: начальная ИТ, переливание эритроцитарной массы и затем инфузия добутамина. При применении этого протокола лечения наблюдалось повышение выживаемости [5].

В. Диагностика

1. Во всех случаях до начала *антибактериальной терапии* (АБТ) должен быть взят соответствующий материал для культурального исследования. Для идентификации возбудителя следует брать как минимум 2 образца крови: один образец из периферической вены и по одному образ-

цу из каждого сосудистого катетера, при условии, что они установлены не менее 48 ч назад. В соответствующих клинических ситуациях другой материал для культурального исследования, такой как моча, спинномозговая жидкость, раневое отделяемое, секрет дыхательных путей или другие биологические жидкости организма, также должен быть взят до начала АБТ.

Категория D

Обоснование. Для культурального исследования рекомендуется брать 2 и более образцов крови [6]. В идеале как минимум один образец крови должен быть взят через каждый сосудистый катетер. Забор материала одновременно из периферической вены и из сосудистого катетера является важной диагностической стратегией. Если из обоих образцов крови выделяется один и тот же микроорганизм, то вероятность, что именно он в данном случае является возбудителем сепсиса, возрастает. Более того, если рост микроорганизмов в образце, взятом из сосудистого катетера, начинается значительно раньше, чем в образце из периферической вены (более чем на 2 ч), то это может свидетельствовать о том, что источником инфекции является сосудистый катетер [7]. Объем крови для культурального исследования также имеет большое значение [8].

2. Диагностические мероприятия должны начинаться незамедлительно, чтобы установить источник инфекции и возбудитель. Необходимо использовать методы визуализации и проводить культуральное исследование материала из наиболее вероятных источников инфекции; в то же время состояние некоторых пациентов может быть нестабильным, что не позволит проводить у них некоторые инвазивные процедуры или транспортировать их за пределы ОРИТ. Обследования, которые могут быть проведены непосредственно у постели больного, например, ультразвуковое исследование, могут оказаться полезным и в таких ситуациях.

Категория E

Обоснование. Диагностические исследования позволяют выявить источник инфекции, который может быть дренирован, чтобы максимально увеличить вероятность удовлетворительного ответа на терапию. Тем не менее, даже в хорошо оснащенных и укомплектованных персоналом медицинских учреждениях транспортировка пациентов, так же как и проведение инструментальных методов исследования за пределами отделения, могут быть опасными мероприятиями и являются трудными

с точки зрения их осуществления и контроля за состоянием пациента.

С. Антибактериальная терапия

1. Внутривенная терапия антибиотиками должна начинаться в течение первого часа с момента установления диагноза «тяжелый сепсис» и после того, как взят соответствующий материал для микробиологического исследования.

Категория E

Обоснование. Обеспечение доступа к сосудистому руслу и начало агрессивной ИТ являются приоритетными мероприятиями при лечении пациентов с тяжелым сепсисом и СШ. Однако раннее начало инфузии антимикробных препаратов также очень важно и может потребовать установки дополнительного сосудистого порта. Обеспечение отделений неотложной помощи или ОРИТ в таких экстренных ситуациях готовыми к применению антибиотиками является обоснованной стратегией, позволяющей увеличить вероятность незамедлительного начала системной АБТ. Медицинский персонал должен знать о том, что некоторые антибиотики требуют более длительной инфузии, тогда как другие могут вводиться быстро или даже в виде болуса.

2. Стартовая эмпирическая АБТ должна состоять из одного или нескольких препаратов, которые обладают активностью в отношении наиболее вероятных возбудителей и хорошо проникают в предполагаемый очаг инфекции. Выбор препаратов должен основываться на данных по чувствительности внебольничных и нозокомиальных возбудителей в конкретном регионе и стационаре соответственно.

Категория D

Обоснование. Выбор эмпирической АБТ зависит от большого количества факторов, таких как данные анамнеза пациента (включая непереносимость лекарственных препаратов), наличие сопутствующих заболеваний, основной клинический синдром, а также от предполагаемой чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Стартовый режим эмпирической АБТ должен покрывать весь спектр наиболее вероятных возбудителей, так как у тяжелых пациентов даже небольшие ошибки в выборе АБТ могут сыграть решающую роль. Существует большое количество данных, доказывающих, что несвоевременно начатая адекватная стартовая терапия неблагоприятно влияет на исход заболевания [9–12].

Несмотря на то что ограничение использования антибиотиков, особенно широкого спектра действия, является важной стратегией для уменьшения вероятности развития суперинфекции и предотвращения распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, тем не менее пациентам с тяжелым сепсисом или СШ требуется назначение антибиотиков широкого спектра до того момента, как будет установлен возбудитель и его чувствительность к антибиотикам. На этом этапе ограничение количества используемых антибиотиков и переход на антимикробные препараты более узкого спектра является важной стратегией, ответственной за предотвращение развития антибиотикорезистентности и за экономию материальных средств.

У всех пациентов первая доза каждого антибиотика должна соответствовать полной терапевтической дозе. Однако у пациентов с сепсисом и СШ часто отмечается нарушение функции почек или печени, а также может наблюдаться изменение объема распределения препаратов, связанное с проведением агрессивной ИТ. Чтобы убедиться в том, что у пациента достигаются сывороточные концентрации, обеспечивающие максимальную эффективность и минимальную токсичность препарата, следует проконсультироваться с клиническим фармакологом [13–16].

3. Во всех случаях адекватность стартового режима АБТ должна оцениваться через 48–72 ч на основании микробиологических и клинических данных. Эта оценка проводится с целью решения вопроса о переходе на антибиотики более узкого спектра для предотвращения развития резистентности, снижения токсичности и экономических затрат. В ситуациях, когда известен возбудитель, доказательства того, что комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия, отсутствуют. Длительность терапии должна, как правило, составлять 7–10 дней и определяться динамикой клинической картины.

Категория E

а) Некоторые эксперты отдают предпочтение комбинированной АБТ у пациентов с инфекциями, вызванными *Pseudomonas spp.*

Категория E

б) Многие эксперты предлагают использовать комбинированную терапию при тяжелом сепсисе и СШ у пациентов с нейтропенией. Для пациентов с нейтропенией терапия антибиотиками широкого спектра должна, как правило, продолжаться до тех пор, пока сохраняется нейтропения.

Категория E

Обоснование. Использование антибиотиков с более узким спектром активности и уменьшение длительности терапии будут снижать вероятность развития у пациента суперинфекции, вызванной патогенными или резистентными микроорганизмами, такими как *Candida spp.*, *Clostridium difficile* или *Enterococcus faecium*, резистентный к ванкомицину. Однако стремление снизить до минимума риск развития суперинфекции и других осложнений не должно преобладать над необходимостью назначения пациенту адекватного курса высокоэффективных антибиотиков.

4. Если установлено, что основной клинический синдром, с которым поступает в стационар пациент, имеет неинфекционную причину, то АБТ должна быть прекращена немедленно, чтобы снизить риск развития антибиотикорезистентности и суперинфекции другими патогенными микроорганизмами.

Категория E

Обоснование. Клиницисты должны знать о том, что у большинства пациентов с сепсисом и СШ результаты культурального исследования крови будут отрицательными, поэтому решение о продолжении АБТ, ее коррекции с переходом на антибиотика более узкого спектра или о ее прекращении должно приниматься с учетом динамики состояния пациента и результатов культурального исследования других видов клинического материала.

D. Контроль за очагом инфекции

1. Каждый пациент, поступающий в стационар с тяжелым сепсисом, должен быть обследован с целью поиска очага инфекции, в отношении которого следует провести ряд соответствующих мероприятий, к которым относятся: дренирование очага инфекции, удаление инфицированных нежизнеспособных тканей, удаление потенциально инфицированных медицинских устройств, радикальный контроль микробной контаминации [17]. В приложении А приведены примеры возможных очагов инфекции, требующих проведения мероприятий по контролю за ними.

Категория E

Обоснование. Специалисты, занимающие ведением пациентов с сепсисом, должны привлекать других специалистов, таких как радиологи, хирурги, пульмонологи, гастроэнтерологи, для взятия образцов клинического материала и в соответствующих случаях для дренирования, хирургической обработки (удаления нежизнеспособных тканей) или радикального удаления очага инфекции.

2. При выборе оптимальных методов контроля за источником инфекции следует взвешивать их преимущества и риск, поскольку они могут приводить к развитию дополнительных осложнений, таких как кровотечение, образование свищей или случайное повреждение органов. В целом, следует проводить те мероприятия, которые позво-

Приложение А

Мероприятия по контролю за очагом инфекции

Метод контроля	Примеры возможных очагов инфекций
Дренирование	Интраабдоминальный абсцесс Эмпиема плевры Септический артрит Пиелонефрит, холангит
Хирургическая обработка (удаление нежизнеспособных тканей)	Некротизирующий фасциит Инфицированный панкреонекроз Инфаркт кишечника Медиастинит
Удаление медицинского устройства	Инфицированный сосудистый катетер Мочевой катетер Колонизированная эндотрахеальная трубка Инфицированная внутриматочная спираль
Радикальный контроль микробной контаминации	Резекция сигмовидной кишки по поводу дивертикулита Холецистэктомия по поводу гангренозного холецистита Ампутация конечности по поводу клостридиального мионекроза (газовой гангрены)

ляют установить контроль за очагом инфекции при минимальном нарушении функции органов и тканей (например, предпочтение следует отдавать чрескожному пункционному дренированию абсцесса, а не хирургическому) [18].

Категория E

3. В случае выявления источника инфекции, приведшего к развитию тяжелого сепсиса или СШ, такого как интраабдоминальный абсцесс, перфорация желудка или кишечника, холангит или ишемия кишечника, мероприятия по контролю за ним должны быть начаты как можно быстрее после начальной интенсивной терапии.

Категория E

Обоснование. Описанные случаи и мнения экспертов подтверждают принцип, согласно которому быстрая коррекция источника микробной контаминации является незаменимым мероприятием по повышению выживаемости пациентов с тяжелым сепсисом и острым нарушением функций органов и систем. Эти мероприятия должны проводиться только после адекватной интенсивной терапии. Своевременные и неотложные меры имеют особенно большое значение у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей или ишемией кишечника [19].

4. В случае, если потенциальным очагом инфекции при тяжелом сепсисе или СШ является сосудистый катетер, он должен быть удален сразу после установки нового катетера.

Категория E

Обоснование. Считается, что сосудистые катетеры являются источником инфекции у большинства пациентов с нозокомиальными инфекциями кровотока. При развитии сепсиса у пациента с неустановленным очагом инфекции может быть оправданным оставление сосудистого катетера до тех пор, пока не будет найден очаг инфекции. В то же время у пациентов с тяжелым сепсисом или СШ и при неустановленном источнике инфекции клиницисты должны принять решение об удалении и замене сосудистых катетеров в качестве первоочередного мероприятия, даже если катетер является туннелированным или имплантирован хирургическим путем [20, 21].

E. Инфузионная терапия

Сроки начала проведения интенсивной терапии рассмотрены в рекомендациях А.1-2.

1. Инфузионная терапия (ИТ) может проводиться

как природными, так и синтетическими коллоидами или кристаллоидами. В настоящее время отсутствуют доказательные данные, подтверждающие преимущества какого-либо одного инфузионного раствора над другими.

Категория C

Обоснование. Несмотря на отсутствие проспективных исследований по выбору схем ИТ, в которые были бы включены только пациенты с СШ, метаанализ клинических исследований, сравнивавших ИТ кристаллоидами и коллоидами в общей популяции пациентов и популяции хирургических пациентов, указывает на отсутствие различий в клинических исходах у пациентов, получавших коллоиды и кристаллоиды, а также на то, что эти результаты можно перенести на популяцию пациентов с сепсисом [22–24]. В связи с тем, что кристаллоиды характеризуются значительно большим объемом распределения, чем коллоиды, ИТ кристаллоидами требует использования больших объемов для достижения тех же результатов, а также способствует развитию более выраженных отеков.

2. «Проба с объемной нагрузкой» у пациентов с подозрением на гиповолемию может проводиться путем инфузии 500–1000 мл кристаллоидов или 300–500 мл коллоидов в течение 30 мин и повторяться в зависимости от ответа на терапию (повышение АД и диуреза) и ее переносимости (признаки перегрузки сосудистого русла жидкостью).

Категория E

Обоснование. «Пробу с объемной нагрузкой» следует четко отличать от обычного увеличения объема поддерживающей ИТ. «Проба с объемной нагрузкой» – это термин, используемый для описания начального периода восполнения объема циркулирующей жидкости, во время которого тщательно оценивается ответ пациента на ИТ. В ходе этой пробы большие объемы растворов вводятся за короткий период под тщательным контролем состояния пациента, для того чтобы оценить ответ пациента и избежать развития отека легких. Степень дефицита объема циркулирующей жидкости у пациентов с тяжелым сепсисом может варьировать. При наличии венодилатации и сохраняющейся повышенной проницаемости капилляров у многих пациентов требуется продолжение агрессивной ИТ в течение первых 24 ч. Объем вводимой жидкости, как правило, значительно превышает диурез, поэтому вычисление в этот период соотношения «объем введенной/выделенной жидкости»

не имеет практического значения для определения потребности в ИТ.

F. Вазопрессоры

1. При неэффективности адекватно проведенной «пробы с объемной нагрузкой» с точки зрения восстановления необходимого уровня АД и перфузии тканей следует начинать терапию вазопрессорами. Кратковременная терапия вазопрессорами также может потребоваться для поддержания жизни и адекватной тканевой перфузии в случае развития жизнеугрожающей гипотензии, даже на фоне «пробы с объемной нагрузкой» и еще не скорректированной гиповолемии.

Категория E

Обоснование. При снижении АД_{ср.} ниже определенного уровня саморегуляция в различных слоях сосудистой стенки может выключаться, и в таком случае перфузия тканей может стать линейно зависимой от величины АД. Таким образом, у некоторых пациентов может потребоваться терапия вазопрессорами с целью достижения минимального перфузионного давления и поддержания адекватного кровотока. Одновременно с достижением такой цели, как поддержание АД, важно проводить оценку перфузии на уровне всего организма путем определения концентрации лактата в сыворотке крови. Адекватная ИТ является фундаментальным звеном в поддержании гемодинамики у пациентов с СШ и в идеале должна проводиться до начала терапии вазопрессорами, хотя у пациентов с тяжелым шоком часто требуется начать введение вазопрессоров в качестве неотложной меры в более ранние сроки [25, 26].

2. Для коррекции гипотензии при СШ препаратами выбора среди вазопрессоров являются норадреналин или допамин (вводятся через центральный катетер, как только это станет возможным).

Категория D

Обоснование. Несмотря на отсутствие доказательств высокого уровня, свидетельствующих о преимуществах одного вазопрессора над другими, исследования, проведенные у человека и животных, позволяют говорить о некоторых преимуществах норадреналина и допамина над адреналином (риск развития тахикардии, возможное ухудшение висцерального кровотока) и фенилэфрином (снижение ударного объема). Фенилэфрин является адренергическим препаратом с наименее выражен-

ной способностью вызывать тахикардию. Допамин увеличивает АД_{ср.} и *сердечный выброс* (СВ) преимущественно за счет увеличения ударного объема и ЧСС. Норадреналин повышает АД_{ср.} благодаря его сосудосуживающему эффекту, при этом с минимальным изменением ЧСС и менее выраженным, по сравнению с допамином, увеличением ударного объема. Любой из этих двух вазопрессоров может использоваться в качестве препарата выбора для коррекции гипотензии при сепсисе. Норадреналин является более мощным вазопрессором, чем допамин, и может оказаться более эффективным с точки зрения устранения гипотензии у пациентов с СШ. Допамин может быть особенно полезным у пациентов с нарушением систолической функции сердца, однако он вызывает более выраженную тахикардию и обладает более выраженным проаритмогенным эффектом [25, 27–30].

3. Допамин в низких дозах не должен применяться для улучшения почечного кровотока в качестве компонента комплексной терапии тяжелого сепсиса.

Категория B

Обоснование. В одном крупном рандомизированном исследовании и метаанализе, сравнивавших терапию низкими дозами допамина и плацебо у тяжелых пациентов, не было выявлено различий как в первичных переменных интереса (максимальная концентрация креатинина сыворотки крови, необходимость применения методов экстракорпоральной детоксикации, величина диуреза, время восстановления функции почек), так и во вторичных переменных (выживаемость к моменту выписки из ОРИТ или стационара, длительность пребывания в ОРИТ и стационаре в целом, частота аритмий). Таким образом, имеющиеся данные не подтверждают целесообразность назначения низких доз допамина с целью поддержания или улучшения функции почек [31, 32].

4. У всех пациентов, требующих применения вазопрессоров, следует при наличии соответствующих возможностей как можно быстрее установить артериальный катетер.

Категория E

Обоснование. У пациентов с шоком измерение АД с помощью тонометра обычно оказывается неточным, тогда как использование артериального катетера позволяет получить более точные и воспроизводимые результаты. Наличие артериального катетера позволяет провести анализ гемодинамики

в реальном времени, поэтому клинические решения, касающиеся терапии, могут приниматься на основании немедленно получаемых данных по АД [25]. Установка артериального катетера в отделении неотложной помощи, как правило, невозможна или непрактична. Также важно учитывать осложнения, связанные с установкой артериального катетера, к которым относятся кровотечения и повреждение стенки сосудов.

5. Применение вазопрессина возможно у пациентов с рефрактерным СШ, т.е. с сохраняющейся гипотензией, несмотря на адекватную ИТ и введение высоких доз традиционных вазопрессоров. Однако до получения результатов проводимых в настоящее время исследований вазопрессин не рекомендуется в качестве замены таких препаратов выбора, как норадреналин или допамин. При использовании у взрослых вазопрессин следует назначать в виде инфузии со скоростью 0,01–0,04 ЕД/мин. Следует помнить, что этот препарат может снижать ударный объем.

Категория Е

Обоснование. Низкие дозы вазопрессина могут быть эффективны с точки зрения повышения АД у пациентов с СШ, рефрактерным к другим вазопрессорам, однако доказательные данные в настоящее время отсутствуют. В отличие от допамина и норадреналина, вазопрессин является прямым вазоконстриктором без инотропного или хронотропного эффекта и может приводить к снижению СВ и ухудшению висцерального кровотока. Практически во всех опубликованных исследованиях вазопрессин не назначался, если *сердечный индекс* (СИ) составлял <2 или <2,5 л/мин/м². Этот препарат должен с осторожностью использоваться у пациентов с нарушением функции миокарда. Исследования показывают, что на ранних стадиях СШ концентрация вазопрессина в крови повышается, однако при сохраняющемся шоке она снижается у большинства пациентов до нормального уровня в период от 24 до 48 ч [33]. Это явление было названо «относительным дефицитом вазопрессина», так как при наличии гипотензии ожидается, что уровень вазопрессина будет повышаться. Значение этого факта остается неясным. В исследованиях при применении вазопрессина в дозах >0,04 ЕД/мин наблюдалось развитие ишемии миокарда, значительное снижение СВ и остановка сердца [34–36].

Г. Инотропная поддержка

1. У пациентов с низким СВ, несмотря на адекватную ИТ, для его повышения может назначаться добутамин. У пациентов с гипотензией добута-

мин должен сочетаться с введением вазопрессоров.

Категория Е

Обоснование. Добутамина является препаратом выбора среди инотропов у пациентов с установленным или подозреваемым низким СВ при адекватном давлении наполнения левого желудочка (или при наличии клинического подтверждения адекватности проводимой ИТ) и при оптимальном АД_{ср}. При отсутствии возможности измерения СВ следует помнить, что гипотензивные пациенты с тяжелым сепсисом могут иметь низкий, нормальный или увеличенный СВ. В связи с этим рекомендуется использовать комбинацию инотропа с вазопрессором, таким как норадреналин или допамин. При наличии возможности мониторировать СВ в дополнение к измерению АД вазопрессор (норадреналин) и инотроп (добутамина) могут использоваться отдельно для достижения оптимального уровня АД_{ср} и величины СВ.

2. Не рекомендуется применять стратегию, направленную на повышение СИ до произвольно выбранного повышенного уровня.

Категория А

Обоснование. В двух крупных проспективных клинических исследованиях, включавших пациентов ОРИТ с тяжелым сепсисом, не было продемонстрировано преимуществ стратегии повышения доставки кислорода выше нормального уровня путем использования добутамина [37, 38]. Вместо этого целью интенсивной терапии должно быть обеспечение оптимальной доставки кислорода или предотвращение тканевой гипоксии, связанной со снижением объема циркулирующей жидкости.

Н. Глюкокортикоиды

1. У пациентов с СШ, которым, несмотря на адекватную ИТ, требуется назначение вазопрессоров для поддержания оптимального уровня АД, рекомендуется внутривенное введение глюкокортикоидов (гидрокортизон в дозе 200–300 мг в сутки в 3–4 введения или методом постоянной инфузии, в течение 7 дней).

Категория С

Обоснование. В одном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем пациентов с СШ, было показано значительное обратное развитие симптомов шока и снижение частоты летальных исходов у пациентов с относительной надпочечниковой недостаточнос-

тью (прирост уровня кортизола на ≤ 9 мкг/дл после введения *адренокортикотропного гормона* – АКТГ) [39]. В двух других менее крупных исследованиях показано выраженное влияние терапии низкими дозами глюкокортикоидов на обратное развитие симптомов шока [40, 41]. Следует отметить, что в первое из указанных исследований были включены пациенты с более тяжелым СШ (систолическое АД < 90 мм рт. ст., несмотря на применение вазопрессоров), чем пациенты в двух других исследованиях (систолическое АД > 90 мм рт. ст. на фоне введения вазопрессоров).

- а) Некоторые эксперты предлагают проводить кортикотропиновый тест (АКТГ в дозе 250 мкг) для выявления пациентов, отвечающих на его введение (прирост уровня кортизола на > 9 мкг/дл через 30–60 мин после введения АКТГ), и для прекращения у них терапии глюкокортикоидами. Для того чтобы начать введение глюкокортикоидов врачи не должны ждать результатов кортикотропинового теста.

Категория E

Обоснование. В одном исследовании было продемонстрировано, что такой критерий, как прирост уровня кортизола > 9 мкг/дл после введения 250 мкг АКТГ (ответ на стимуляцию), позволяет выявить пациентов с СШ, вероятность выживания у которых очень высока [42]. Позднее проведенное исследование показало, что применение глюкокортикоидов в «стресс-дозах» повышает выживаемость в популяции пациентов, у которых не наблюдается достаточного повышения уровня кортизола при введении АКТГ (не отвечающие на стимуляцию). При этом лечение глюкокортикоидами было неэффективным у пациентов, отвечающих на стимуляцию АКТГ [39]. Рекомендации по выявлению пациентов с относительной надпочечниковой недостаточностью различаются в зависимости от используемых пограничных значений базального уровня кортизола, максимального уровня кортизола после введения АКТГ, прироста уровня кортизола после стимуляции и комбинации этих критериев [43–45]. У пациентов с СШ клиницисты должны рассмотреть вопрос о введении одной дозы дексаметазона до того, как будет проведен тест с АКТГ, так как дексаметазон, в отличие от гидрокортизона, не влияет на результаты определения уровня кортизола.

- б) Некоторые эксперты предлагают уменьшать дозу глюкокортикоидов после разрешения симптомов СШ.

Категория E

Обоснование. До настоящего времени не проводилось исследований, сравнивающих фиксированный по длительности курс глюкокортикоидов и терапию глюкокортикоидами, продолжительность которой определяется динамикой клинической картины. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях использовался протокол лечения с фиксированной длительностью курса глюкокортикоидов [39, 41]; в одном исследовании дозу глюкокортикоидов снижали после исчезновения симптомов СШ и полностью отменяли их через 6 дней [40].

- с) Некоторые эксперты предлагают отменять глюкокортикоиды путем постепенного снижения дозы после завершения лечения.

Категория E

Обоснование. В одном исследовании был продемонстрирован «синдром отмены» со стороны гемодинамических и иммунологических показателей после резкой отмены глюкокортикоидов [46].

- д) Некоторые эксперты предлагают к терапии низкими дозами глюкокортикоидов добавлять флудрокортизон (внутри в дозе 50 мкг 4 раза в сутки).

Категория E

Обоснование. В одном исследовании к терапии низкими дозами глюкокортикоидов добавляли 50 мкг флудрокортизона внутри [39]. Однако в связи с тем, что гидрокортизон обладает собственной минералокортикоидной активностью, вопрос о необходимости добавления в терапию флудрокортизона остается спорным.

2. Глюкокортикоиды в дозе > 300 мг/сут (по гидрокортизону) не должны использоваться для лечения СШ у пациентов с тяжелым сепсисом или СШ.

Категория A

Обоснование. В двух проспективных рандомизированных клинических исследованиях и двух метаанализах был сделан вывод о том, что лечение тяжелого сепсиса или СШ высокими дозами глюкокортикоидов является неэффективным и, более того, может оказаться вредным для пациентов [47–50]. Возможно, что у пациента могут быть другие, кроме СШ, медицинские состояния/заболевания, при которых оправдано применение высоких доз глюкокортикоидов.

3. Глюкокортикоиды не должны применяться для лечения сепсиса при отсутствии у пациента признаков СШ. В то же время нет противопоказаний для продолжения поддерживающей терапии глюкокортикоидами или для применения их в «стресс-дозах», если это необходимо, исходя из данных анамнеза о предшествующем назначении глюкокортикоидов или по данным эндокринологического анамнеза.

Категория E

Обоснование

В настоящее время отсутствуют исследования, подтверждающие, что применение глюкокортикоидов в «стресс-дозах» улучшает исходы у пациентов с сепсисом без СШ, за исключением случаев, когда заместительная терапия «стресс-дозами» требуется по данным анамнеза о предшествующей терапии глюкокортикоидами или при наличии надпочечниковой недостаточности.

I. Рекомбинантный активированный протеин С человека (рАПС)

1. Применение рАПС рекомендуется у пациентов с высоким риском развития летального исхода (оценка по шкале APACHE >25 баллов, связанная с сепсисом полиорганная недостаточность, СШ или *респираторный дистресс-синдром взрослых* – РДСВ) при отсутствии у них абсолютных противопоказаний, связанных с риском развития кровотечений, и относительных противопоказаний, которые бы перевешивали потенциальные преимущества его назначения (см. Приложение Б, в котором перечислены абсолютные противопоказания и предупреждения, связанные с применением препарата).

Категория B

Обоснование. Воспалительный ответ при тяжелом сепсисе неотъемлемо связан с повышением активности свертывающей системы крови и активацией эндотелия. На ранних стадиях сепсиса воспалительный ответ связан с активацией свертывающей системы. В крупном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании [50] показано, что рАПС, являющийся эндогенным антикоагулянтом с противовоспалительными свойствами, повышает выживаемость пациентов с сепсисом и органной дисфункцией.

В настоящее время наилучшими для оценки риска развития летального исхода являются клинические данные, получаемые у постели больного, и клиническое мышление. Учитывая определенную недостоверность результатов оценки этого риска и возможность быстрого ухудшения состояния пациентов с тяжелым сепсисом и СШ, лечение рАПС следует начинать как можно быстрее после того, как установлено, что пациент имеет высокий риск развития летального исхода.

J. Препараты крови

1. После устранения гипоперфузии тканей и при отсутствии такихотягчающих состояний, как ишемическая болезнь сердца, острая кровопотеря или лактоацидоз (см. рекомендации по начальной интенсивной терапии), переливание эритроцитарной массы следует проводить только при снижении гемоглобина <7,0 г/дл (<70 г/л) с целью поддержания его на уровне 7,0–9,0 г/дл.

Категория B

Обоснование. Несмотря на то что специальных исследований по установлению оптимального уровня гемоглобина для пациентов с тяжелым сепсисом

Приложение Б.

Противопоказания для использования рекомбинантного активированного протеина С (рАПС)*

рАПС повышает риск развития кровотечений в связи с чем противопоказан в клинических ситуациях, при которых с кровотечением связан высокий риск развития летального исхода или высокая заболеваемость:

- продолжающееся внутреннее кровотечение;
- перенесенный в течение предшествующих 3 мес геморрагический инсульт;
- перенесенная в течение предшествующих 2 мес операция на головном/спинном мозге или тяжелая черепно-мозговая травма;
- травма, сопровождающаяся повышенным риском развития угрожающего жизни кровотечения;
- наличие эпидурального катетера;
- опухоль головного мозга, внутричерепное образование или признаки черепно-мозговой грыжи.

Примечание: Относительные противопоказания указаны в инструкции по применению препарата.

* Согласно рекомендациям Комитета, при инфузии рАПС количество тромбоцитов у пациента должно поддерживаться на уровне $\geq 30000/\text{мм}^3$ ($\geq 30 \times 10^9/\text{л}$).

Physicians' Desk Reference. 57th edition. Montvale, NJ, Thompson PDR, 2003, p. 1875-1876.

не проводилось, тем не менее результаты исследования «Потребность в трансфузиях при неотложных состояниях» позволяют предположить, что уровень гемоглобина 7–9 г/дл (70–90 г/л) является адекватным для большинства тяжелых пациентов. У пациентов с пороговым значением уровня гемоглобина 7,0 г/дл (70 г/л), являющимся показанием для трансфузии эритроцитарной массы, не наблюдалось повышения частоты летальных исходов. Переливание эритроцитарной массы у пациентов с сепсисом улучшает доставку кислорода, но при этом, как правило, не увеличивает его потребление [51–53]. Указанное пороговое значение уровня гемоглобина не соответствует целевому уровню гематокрита (30%), который следует поддерживать у пациентов с низкой $SvcO_2$ в течение первых 6 ч интенсивной терапии при СШ.

- Эритропоэтин не рекомендуется применять в качестве специфического лечения анемии, связанной с тяжелым сепсисом. Однако этот препарат может использоваться, если у пациентов имеются другие общепринятые показания, такие как связанное с почечной недостаточностью нарушение образования эритроцитов.

Категория В

Обоснование. В настоящее время отсутствуют данные по использованию эритропоэтина у пациентов с сепсисом, однако в клинических исследованиях, включающих тяжелых пациентов, показано, что применение эритропоэтина несколько снижает потребность в трансфузии эритроцитарной массы, но при этом не оказывает никакого влияния на клинический исход заболевания [54, 55]. В то же время у пациентов с тяжелым сепсисом и СШ могут иметь место сопутствующие заболевания, которые являются основанием для назначения эритропоэтина.

- Не рекомендуется рутинное использование свежезамороженной плазмы с целью коррекции нарушений свертывания крови, выявленных по результатам лабораторных тестов, при отсутствии у пациента кровотечения и если у него не планируется проведение инвазивных процедур.

Категория Е

Обоснование. Несмотря на отсутствие клинических исследований, в которых бы оценивалось влияние переливаний свежезамороженной плазмы на исходы заболевания у тяжелых пациентов, ее применение рекомендуется для лечения коагулопатий при доказанном дефиците факторов свертывания крови (увеличение протромбинового времени, меж-

дународного нормализованного отношения – МНО, активированного частичного тромбопластинового времени) и при продолжающемся кровотечении или перед проведением хирургических/инвазивных процедур [56–58].

- Не рекомендуется применять антитромбин для лечения тяжелого сепсиса и СШ.

Категория В

Обоснование. В одном клиническом исследовании (фаза III), в котором применялись высокие дозы антитромбина, не было выявлено каких-либо преимуществ с точки зрения влияния на 28-дневную летальность (независимо от причин смерти) у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и СШ. Использование антитромбина в высоких дозах сопровождалось повышением риска кровотечений при одновременном назначении с гепарином [59].

- У пациентов с тяжелым сепсисом переливание тромбоцитов следует проводить при снижении их количества $<5000/\text{мм}^3$ ($<5 \times 10^9/\text{л}$) независимо от наличия или отсутствия кровотечения. Вопрос о переливании тромбоцитов может рассматриваться в ситуациях, когда количество тромбоцитов составляет 5000–30000/ мм^3 ($5\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$) и имеется высокий риск возникновения кровотечений. Поддержание количества тромбоцитов на более высоком уровне ($\geq 50000/\text{мм}^3$ [$50 \times 10^9/\text{л}$]) обычно требуется перед проведением операций или инвазивных процедур.

Категория Е

Обоснование. Рекомендации по переливанию тромбоцитов основаны на согласованном мнении экспертов и опыте лечения пациентов, получающих химиотерапию. Рекомендации разработаны с учетом таких факторов, как этиология тромбоцитопении, нарушение функции тромбоцитов, риск кровотечений и наличие сопутствующих заболеваний [56, 58].

К. ИВЛ и связанный с сепсисом синдром острого повреждения легких (СОПЛ)/РДСВ

- У пациентов с СОПЛ/РДСВ следует избегать использования больших дыхательных объемов (ДО), при которых наблюдается высокое давление плато (давление инспираторной паузы). ИВЛ следует начинать со снижения ДО в течение 1–2 ч до «малого» (6 мл/кг должной массы тела), одновременно с поддержанием давления плато < 30 см вод. ст. (формула для расчета должной массы тела приведена в Приложении В).

Категория В

Обоснование. В течение последних 10 лет проведено несколько многоцентровых рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние ограничения инспираторного давления путем изменения ДО [60–63]. В этих исследованиях были получены разные результаты, что, возможно, связано с различиями в давлении в дыхательных путях между группой лечения и контрольной группой [64, 65]. В самом крупном исследовании по изучению стратегии «ограничение объема и давления» показано снижение на 9% летальности от всех причин у пациентов на ИВЛ с ДО 6 мл/кг должной массы тела (по сравнению с ДО 12 мл/кг) и одновременным поддержанием давления плато <30 см вод. ст. [66].

2. Гиперкапния (увеличение PaCO₂, т.н. «допустимая» гиперкапния) может применяться у пациентов с СОПЛ/РДСВ, если это необходимо для снижения давления плато и ДО.

Категория С

Обоснование. Острое повышение PaCO₂ может иметь определенные физиологические последствия, к которым относятся вазодилатация, а также повышение ЧСС, АД и СВ. В небольших нерандомизированных исследованиях показано, что применение умеренной («допустимой») гиперкапнии в сочетании с ограничением ДО и минутной вентиляции легких является безопасным для пациентов [67, 68]. В крупных исследованиях, целью которых было ограничение ДО и давления в дыхательных путях, было показано улучшение исходов заболевания, однако «допустимая» гиперкапния не была

первичной целью лечения в этих исследованиях [66]. Применение умеренной гиперкапнии должно быть ограничено у пациентов с метаболическим ацидозом и противопоказано пациентам с повышенным внутричерепным давлением. У отдельных отобранных по показаниям пациентов может быть рассмотрен вопрос о проведении инфузии гидрокарбоната натрия для обеспечения возможности применения «допустимой» гиперкапнии.

3. Для предотвращения коллапса легкого в конце выдоха следует использовать минимальную величину *положительного давления в конце выдоха* (ПДКВ). Одним из приемлемых подходов является подбор ПДКВ в зависимости от степени дефицита оксигенации и величины FiO₂, необходимой для поддержания адекватной оксигенации (см. Приложение В). Некоторые эксперты рекомендуют подбирать ПДКВ на основании результатов измерения у постели больного торакопульмональной податливости (с целью достижения наибольшей податливости, которая является отражением открытия, или «рекрутирования», нефункционирующих альвеол).

Категория Е

Обоснование. Повышение ПДКВ у пациентов с СОПЛ/РДСВ обеспечивает поддержание альвеол «открытыми» и их участие в газообмене [69–71], что будет приводить к повышению PaO₂.

4. В хорошо оснащенных лечебных учреждениях с опытным персоналом у пациентов с РДСВ, требующих использования потенциально повреждающих альвеолы величин FiO₂ или давления

Приложение В

Параметры вентиляции согласно рекомендациям ARDSNET (Сообщество по изучению РДСВ) [66]:

- вспомогательная вентиляция легких с контролируемым объемом;
- снижение ДО до 6 мл/кг должной массы тела;
- поддержание P_{plat} (давление плато) на уровне <30 см вод. ст.;
- снижение ДО до 4 мл/кг должной массы тела* с целью ограничения P_{plat};
- поддержание SaO₂/SpO₂ в пределах 88–95%;
- устанавливаемое значение ПДКВ в зависимости от необходимой величины FiO₂:

FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
ПДКВ	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20–24

Примечание. * Расчет должной массы тела:

мужчины: 50 + 2,3 [рост (в дюймах) – 60] или 50 + 0,91 [рост (в см) – 152,4]

женщины: 45,5 + 2,3 [рост (в дюймах) – 60] или 45,5 + 0,91 [рост (в см) – 152,4]

SaO₂ – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови;

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха.

плато и без высокого риска развития нежелательных последствий в случае изменения положения в кровати, следует рассмотреть вопрос о проведении ИВЛ в положении лежа на животе.

Категория E

Обоснование. В нескольких небольших и одном крупном исследовании показано улучшение оксигенации у большинства пациентов с СОПЛ/РДСВ при переводе их в положение лежа на животе [72–76]. В крупном многоцентровом исследовании, в котором ИВЛ у пациентов с СОПЛ/РДСВ проводилась в положении лежа на животе в течение ≈7 ч в день, не было выявлено снижения летальности. Однако результаты ретроспективного анализа этих данных показали, что снижение частоты летальных исходов наблюдалось у пациентов с наиболее тяжелой гипоксемией, определяемой по величине PaO_2/FiO_2 [75]. В положении лежа на животе у пациентов могут развиваться потенциально угрожающие жизни осложнения, в том числе случайное смещение эндотрахе-

альной трубки и центральных венозных катетеров, однако их можно избежать, соблюдая соответствующие меры предосторожности.

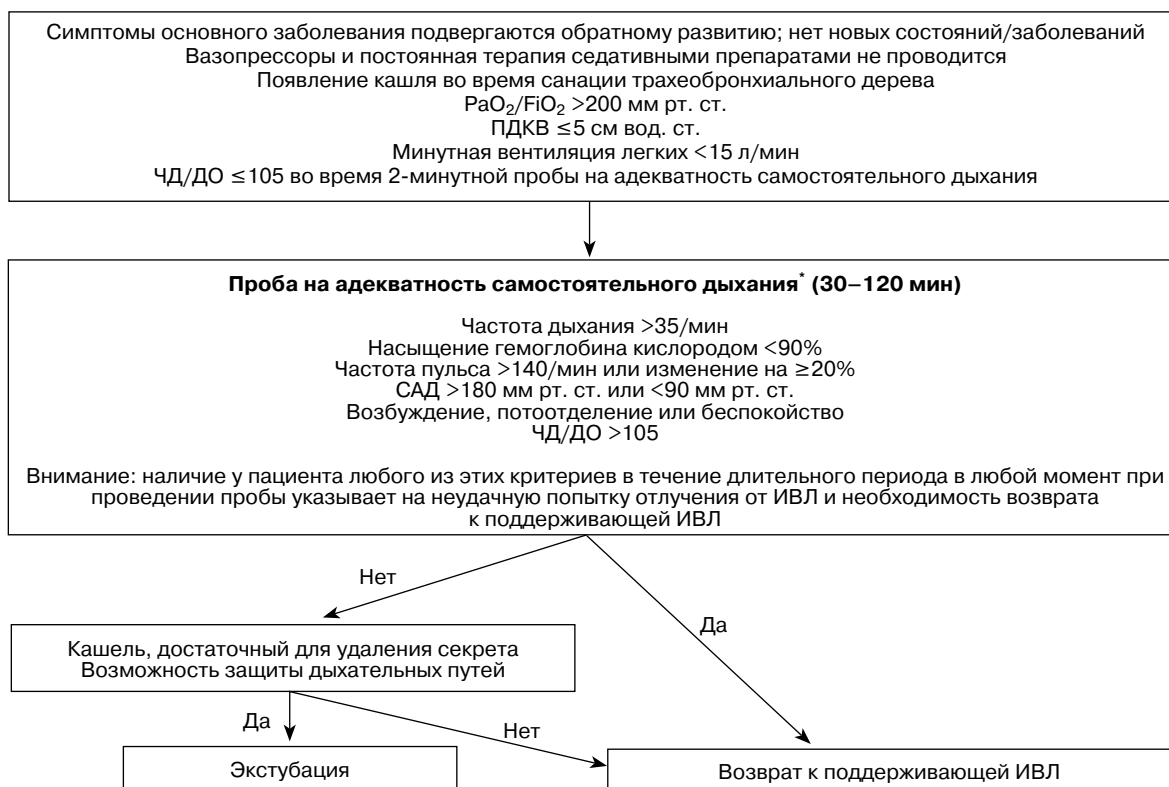
5. Пациенты на ИВЛ при отсутствии у них противопоказаний должны находиться в полулежачем положении с приподнятым на 45° головным концом кровати с целью профилактики развития вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Категория C

Обоснование. Показано, что ведение пациентов в полулежачем положении снижает частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [77]. При данном подходе пациентов переводят в горизонтальное положение только для проведения процедур, измерения гемодинамических показателей и во время эпизодов гипотензии. Стойкое пребывание в полулежачем положении должно рассматриваться как показатель адекватности проводимого лечения у пациентов на ИВЛ.

Приложение Г

Проба на адекватность самостоятельного дыхания у пациентов с ОРДС, отлучаемых от ИВЛ



Примечание. ЧД/ДО – частота дыхания/дыхательный объем; САД – систолическое артериальное давление.
* Альтернативные варианты пробы на адекватность самостоятельного дыхания включают: дыхание через Т-образную трубку, спонтанное дыхание при постоянном положительном давлении в дыхательных путях 5 см вод. ст., или вентиляция с поддержкой давлением низкого уровня (5–10 см вод. ст., обычно определяемое по размеру эндотрахеальной трубки) [78–80, 135].

6. Для отлучения пациентов от ИВЛ следует использовать соответствующий протокол и проводить пробу на адекватность самостоятельного дыхания с целью оценки возможности прекращения ИВЛ. Проба на адекватность самостоятельного дыхания проводится при соответствии пациентов следующим критериям: а) ясное сознание; б) стабильная гемодинамика (при отсутствии терапии вазопрессорами); в) отсутствие новых потенциально серьезных состояний; г) невысокие параметры вентиляции и ПДКВ; д) необходимая пациенту величина FiO_2 , которая может быть обеспечена с помощью лицевой маски или носовых катетеров.

При наличии адекватного самостоятельного дыхания следует рассмотреть вопрос об экстубации пациента (см. Приложение Г). Альтернативные варианты пробы на адекватность самостоятельного дыхания включают: вентиляцию в режиме поддержки давлением с невысокими параметрами, или самостоятельное дыхание при постоянном положительном давлении в дыхательных путях (CPAP) на уровне 5 см вод. ст., или дыхание через Т-образную трубку.

Категория А

Обоснование. В недавно проведенных исследованиях продемонстрировано, что ежедневное проведение пробы на адекватность самостоятельного дыхания позволяет в конечном итоге снизить длительность пребывания на ИВЛ [78-80]. Несмотря на то что в эти исследования было включено небольшое количество пациентов с подтвержденным СОПЛ/РДСВ, нет оснований полагать, что у пациентов с СОПЛ/РДСВ исходы будут отличаться от таковых у других категорий тяжелых пациентов. Успешное выполнение пробы на адекватность самостоятельного дыхания указывает на высокую вероятность прекращения ИВЛ.

L. Седативная терапия, обезболивание и применение миорелаксантов при сепсисе

1. При необходимости назначения седативной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом на ИВЛ следует использовать соответствующие протоколы. Согласно протоколу целью лечения должно быть достижение седативного эффекта, который измеряется с помощью стандартизированной шкалы субъективной оценки седативного эффекта.

Категория В

2. Рекомендуемыми методами проведения седа-

тивной терапии являются болюсное введение препаратов через определенные промежутки времени или методом постоянной инфузии до достижения предварительно установленных целевых показателей (например, определенный балл по шкале оценки седативного эффекта) с ежедневным прерыванием/ослаблением постоянной инфузии седативных препаратов и пробуждением пациента, а при необходимости и повторным титрованием дозы.

Категория В

Обоснование (для рекомендаций L.1 и L.2). У пациентов на ИВЛ, получающих постоянную седативную терапию, может значительно увеличиваться длительность ИВЛ, а также длительность пребывания в ОРИТ и общая продолжительность госпитализации [81]. Ежедневное прерывание или ослабление «постоянной» инфузии седативных препаратов до пробуждения пациента может снижать длительность ИВЛ и госпитализации в ОРИТ [82]. Показано, что использование протоколов седативной терапии у пациентов на ИВЛ приводит к уменьшению длительности ИВЛ, продолжительности госпитализации и частоты выполнения трахеостомии [83].

3. Следует, если возможно, избегать применения миорелаксантов у пациентов с сепсисом из-за риска пролонгирования нейромышечной блокады после их отмены. При необходимости использования миорелаксантов в течение нескольких первых часов с момента начала ИВЛ их следует вводить в виде болюсов через определенные промежутки времени или методом постоянной инфузии с контролем выраженности нейромышечной блокады 4 раза в сутки.

Категория Е

Обоснование. В литературе имеются сообщения о развитии у пациентов в ОРИТ продолжительной мышечной слабости после применения миорелаксантов среднего и длительного действия [84–91]. Риск развития пролонгированной миорелаксации может быть снижен, если с определенной периодичностью проводить оценку выраженности нейромышечной блокады [92, 93].

M. Контроль гликемии

1. После начальной стабилизации состояния пациента с тяжелым сепсисом следует поддерживать гликемию на уровне <150 мг/дл ($<8,3$ ммоль/л). В исследованиях, подтверждающих важную роль контроля гликемии в ведении пациентов с сепси-

сом, применялась постоянная инфузия инсулина и глюкозы. Согласно этому протоколу, вначале следует часто (каждые 30–60 мин) определять содержание глюкозы в крови и регулярно (каждые 4 ч) после стабилизации уровня гликемии.

Категория D

Обоснование. В крупном одноцентровом исследовании, включавшем хирургических пациентов в послеоперационном периоде, показано значительное повышение выживаемости у тех пациентов, которым проводилась постоянная инфузия инсулина с целью поддержания уровня глюкозы в пределах 80–110 мг/дл (4,4–6,1 ммоль/л) [94]. Введение экзогенной глюкозы начинали одновременно с введением инсулина, при этом каждый час контролировали уровень глюкозы; наиболее интенсивный контроль гликемии осуществлялся в момент начала введения инсулина. Следует отметить, что при введении инсулина может развиваться гипогликемия. Нет оснований полагать, что эти данные не могут быть перенесены на всех пациентов с тяжелым сепсисом. Ретроспективный анализ данных этого исследования выявил, что несмотря на то что наилучшие результаты отмечались тогда, когда гликемия поддерживалась на уровне от 80 до 110 мг/дл (4,4–6,1 ммоль/л), достижение целевого значения <150 мг/дл (<8,3 ммоль/л) также улучшало исходы, по сравнению с пациентами, имевшими более высокий уровень глюкозы крови. Достижение указанного целевого значения с большей вероятностью будет снижать риск развития гипогликемии. Результаты исследований показывают, что контроль уровня глюкозы крови является более важным, чем количество введенного инсулина [95, 96]. Частое определение уровня глюкозы крови может потребовать установления у пациента центрального или артериального катетера с целью взятия образцов крови.

2. Стратегия контроля гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом должна включать использование протокола нутритивной поддержки, предпочтительнее путем применения энтерального питания.

Категория E

Обоснование. После начала контролирования гликемии риск развития гипогликемии может быть снижен до минимума путем постоянного обеспечения пациента глюкозой. Вначале, при условии, что у пациента нет выраженной гипергликемии, это может достигаться инфузией 5% или 10% раствора глюкозы с последующей нутритивной поддержкой

пациента, преимущественно путем энтерального питания (при условии его адекватной переносимости) [97].

N. Методы экстракорпоральной детоксикации

1. Непрерывная вено-венозная гемофильтрация и периодический гемодиализ считаются эквивалентными по эффективности методами детоксикации у пациентов с острой почечной недостаточностью, не имеющих гемодинамических нарушений. Непрерывная гемофильтрация позволяет более легко поддерживать водно-электролитный баланс у гемодинамически нестабильных пациентов с сепсисом.

Категория B

Обоснование. Проведенные исследования подтверждают эквивалентность постоянного и периодического применения методов экстракорпоральной детоксикации для лечения острой почечной недостаточности у тяжелых пациентов [98, 99]. Периодический гемодиализ может плохо переноситься пациентами с нестабильной гемодинамикой. В настоящее время отсутствуют данные в пользу того, что непрерывную вено-венозную гемофильтрацию следует проводить при лечении сепсиса независимо от потребности пациента в детоксикационной терапии.

O. Терапия гидрокарбонатом натрия

1. Введение гидрокарбоната натрия с целью улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах не рекомендуется при наличии связанного с тканевой гипоперфузией лактоацидоза, когда значения рН составляют $\geq 7,15$. Влияние терапии гидрокарбонатом натрия на показатели гемодинамики и потребность в вазопрессорах при более низких значениях рН, так же как и его влияние на клинические исходы при любых значениях рН, не изучено.

Категория C

Обоснование. В настоящее время отсутствуют данные в пользу применения гидрокарбоната натрия для устранения ацидоза, связанного с тканевой гипоперфузией, у пациентов с сепсисом. В двух исследованиях, сравнивавших введение изотонического раствора хлорида натрия и гидрокарбоната натрия при рН $\geq 7,13$ – $7,15$, не было выявлено различий ни в показателях гемодинамики, ни в потребности в вазопрессорах у пациентов, получавших эквивалентные концентрации обоих растворов [100, 101].

P. Профилактика тромбоза глубоких вен

1. У пациентов с тяжелым сепсисом должна проводиться профилактика тромбоза глубоких вен путем использования низких доз нефракционированного гепарина или препаратов низкомолекулярного гепарина. Для пациентов с сепсисом, у которых имеются противопоказания к применению гепарина (например, тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, продолжающееся кровотечение, недавнее внутривенное кровоизлияние), рекомендуется (если не противопоказано в связи с наличием заболевания периферических сосудов) использовать механические способы профилактики (чулочные изделия с градуированной компрессией или периодическое бинтование ног эластическим бинтом). У пациентов с очень высоким риском развития тромбоза, таких как пациенты с тяжелым сепсисом и тромбозом глубоких вен в анамнезе, рекомендуется использовать комбинацию фармакологических и механических методов профилактики.

Категория А

Обоснование. Клинических исследований, которые бы включали только пациентов с тяжелым сепсисом, не проводилось. В то же время крупные исследования, подтверждающие преимущества профилактики тромбоза глубоких вен в общей популяции пациентов в ОРИТ, включали и значительное количество пациентов с сепсисом [102–104]. Эти преимущества должны быть применимы и к пациентам с тяжелым сепсисом и СШ.

Q. Профилактика стрессовых язв

1. Профилактика стрессовых язв должна проводиться у всех пациентов с тяжелым сепсисом. Блокаторы H_2 -рецепторов более эффективны, чем сукральфат, и являются препаратами выбора. Прямого сравнения ингибиторов протонной помпы и H_2 -блокаторов не проводилось, поэтому их сравнительная эффективность остается неизвестной. Тем не менее, препараты этих групп демонстрируют эквивалентность с точки зрения способности повышать рН желудка.

Категория А

Обоснование. Клинических исследований, которые бы включали только пациентов с тяжелым сепсисом, не проводилось. В то же время крупные исследования, подтверждающие преимущества профилактики стрессовых язв в общей популяции пациентов в ОРИТ, включали значительное количество пациентов с сепсисом [105–108]. Эти преимущества

должны быть применимы и к пациентам с тяжелым сепсисом и СШ. Более того, показано, что у пациентов с тяжелым сепсисом и СШ часто имеют место состояния (коагулопатия, ИВЛ, гипотензия), при которых проведение профилактики образования стрессовых язв может давать преимущества.

R. Ограничение интенсивной терапии

1. Планирование длительной интенсивной терапии, включая определение взаимосвязи целей лечения с возможными исходами, следует обсуждать с пациентами и членами их семей. В некоторых случаях в интересах пациента может оказаться проведение менее агрессивной интенсивной терапии или ее прекращение.

Категория Е

Обоснование. Достаточно часто помощь пациентам в ОРИТ в последние дни их жизни характеризуется неадекватным взаимодействием между врачами и членами семей пациентов. Уровень мероприятий по поддержанию жизни, проводимых у пациентов в ОРИТ, может не соответствовать их желаниям. Раннее и частое обсуждение с пациентами, имеющими высокий риск летального исхода, и их близкими может облегчить принятие конкретных решений, связанных с ведением этих пациентов.

S. Педиатрические аспекты

1. Искусственная вентиляция легких

В связи с низкой функциональной остаточной емкостью легких у детей раннего возраста и новорожденных с тяжелым сепсисом может потребоваться раннее проведение интубации [109]. Принципы стратегии защиты легких у детей такие же, как и у взрослых. У недоношенных новорожденных особое внимание следует уделять предотвращению развития гипероксии, которая может приводить к возникновению ретинопатии.

2. Инфузионная терапия

Обеспечение доступа к сосудистому руслу для проведения ИТ и введения инотропов/вазопрессоров у детей является более сложным, чем у взрослых. Американская кардиологическая ассоциация разработала рекомендации по длительному поддержанию жизни у детей, касающиеся методов обеспечения сосудистого доступа в неотложных ситуациях [110]. На основании большого количества исследований принято считать, что агрессивная ИТ кристаллоидами или коллоидами имеет фундаментальное значение для выживания детей с сепсисом и СШ [111, 112]. В настоящее время

имеется только одно рандомизированное контролируемое исследование, включавшее детей с шоком при лихорадке Денге, в котором сравнивались ИТ коллоидами и кристаллоидами (декстран, желатин, раствор Рингера лактат, физиологический раствор) [111]. Все эти дети выжили независимо от вида используемого инфузионного раствора, однако наиболее длительное обратное развитие симптомов шока наблюдалось у детей, которым вводился раствор Рингера лактат. Оказалось, что среди пациентов с самым низким пульсовым давлением коллоидные растворы были более эффективными, чем кристаллоиды с точки зрения восстановления его адекватного уровня. ИТ лучше всего начинать с болюсного введения растворов в дозе 20 мл/кг в течение 5–10 мин и затем титровать ее объем по клиническим показателям, характеризующим СВ, которые включают ЧСС, диурез, скорость наполнения капилляров и уровень сознания. Обычно у детей наблюдается более низкое АД, чем у взрослых; более того, дети могут предотвращать его снижение путем вазоконстрикции и увеличения ЧСС. В связи с этим АД само по себе не является надежным параметром для оценки адекватности проводимой ИТ. В то же время при возникновении гипотензии у детей достаточно быстро может развиваться сосудистый коллапс. При перегрузке сосудистого русла жидкостью у детей развивается гепатомегалия, которая может быть ценным признаком для оценки адекватности ИТ. У детей обычно наблюдается выраженный дефицит жидкости, поэтому начальный объем ИТ должен составлять 40–60 мл/кг, а в некоторых случаях может быть еще выше [112, 113].

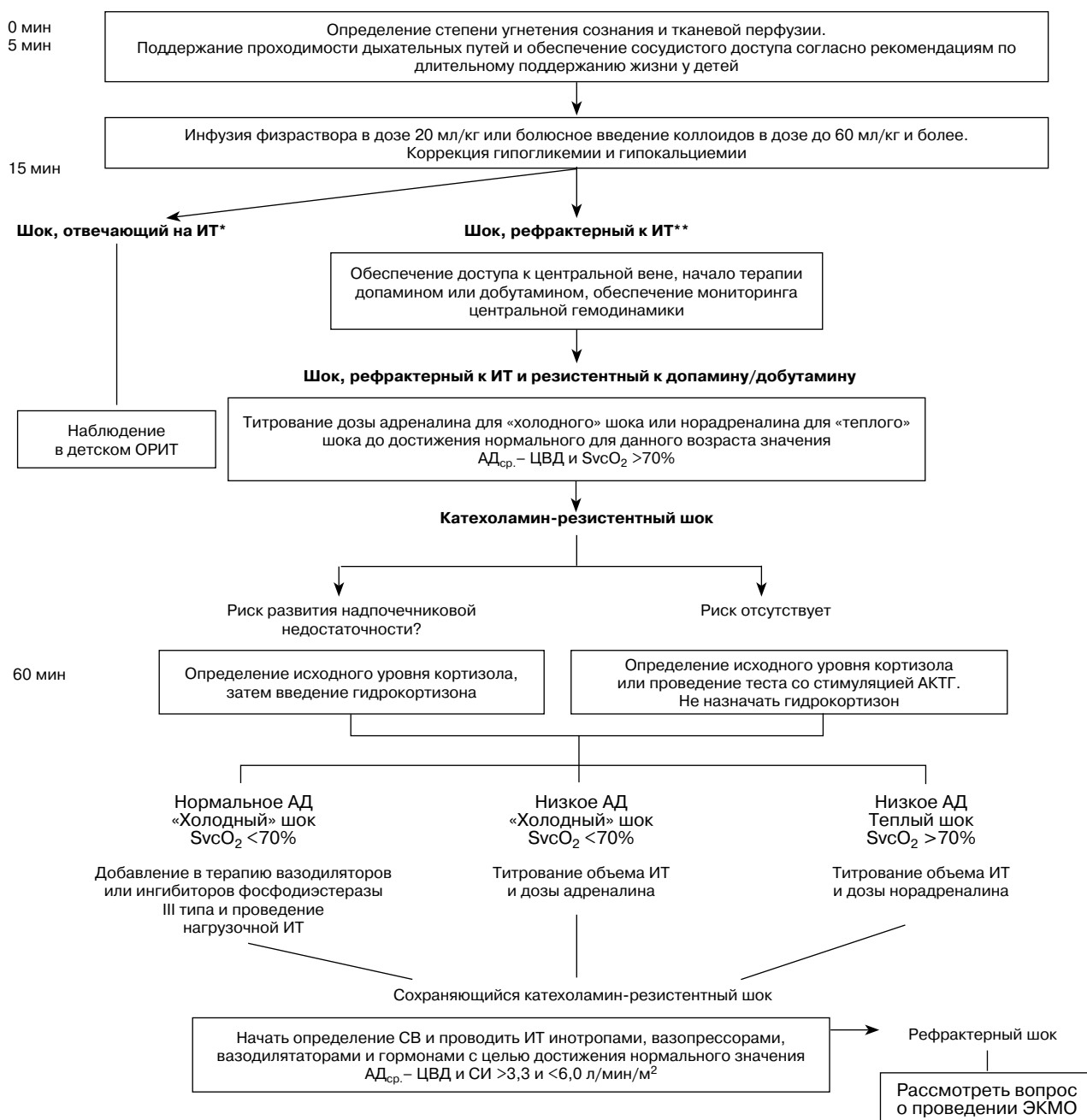
3. Терапия вазопрессорами/инотропами (должна проводиться только после адекватного восполнения объема циркулирующей жидкости)

Дети с тяжелым сепсисом могут иметь разные гемодинамические профили: низкий СВ и высокое *общее периферическое сопротивление сосудов* (ОПСС), высокий СВ и низкое ОПСС, низкий СВ и низкое ОПСС. В зависимости от ситуации, в случае развития СШ, рефрактерного к ИТ, следует начать инотропную поддержку или введение инотропов в комбинации с вазопрессором или вазодилататором. У детей с гипотензией, рефрактерной к ИТ, препаратом выбора является допамин. Выбор вазоактивного препарата проводится на основании результатов клинического обследования. Допамин-рефрактерный шок может подвергаться обратному развитию при проведении инфузии адреналина и норадреналина [114]. У детей с

низким СВ может быть эффективным применение добутамина. Использование вазодилататоров может способствовать обратному развитию симптомов шока у детей с сохраняющейся, несмотря на проведение ИТ и инотропной поддержки, нестабильной гемодинамикой и высоким ОПСС [114, 115]. Вазодилататоры из группы нитратов с очень коротким периодом полувыведения (нитропруссид или нитроглицерин) используются в качестве препаратов выбора у детей с шоком, характеризующимся низким СВ, резистентным к введению адреналину, и повышенным ОПСС. В рандомизированном контролируемом исследовании [116] у доношенных новорожденных с персистирующей легочной гипертензией и сепсисом ингаляции оксида азота приводили к снижению потребности в применении *экстракорпоральной мембранной оксигенации* (ЭКМО). У детей с сохраняющимся, несмотря на введение адреналина и нитратов, низким СВ и высоким ОПСС (нормотензивное состояние) следует рассмотреть вопрос о применении ингибиторов фосфодиэстеразы [117–119]. В одном рандомизированном контролируемом исследовании пентоксифиллин при назначении его в виде 6-часовой инфузии в течение 5 дней улучшал исходы у недоношенных новорожденных с сепсисом [120].

4. Цели лечения

Целями лечения у детей является достижение следующих показателей: скорость наполнения капилляров <2 с, нормальная частота пульса при отсутствии разницы между пульсом на периферических и центральных артериях, теплые на ощупь конечности, диурез >1 мл/кг·ч, ясное сознание, снижение уровня лактата в сыворотке крови и повышение дефицита оснований (BE), сатурация крови в верхней полой вене или смешанной венозной крови >70%. При использовании методов оценки адекватности СВ у детей с артериальной гипоксемией, связанной с «синими» врожденными пороками сердца или тяжелыми заболеваниями легких, такой показатель, как артерио-венозная разница (разница в содержании кислорода в единице объема артериальной и венозной крови), является более точным маркером, чем сатурация смешанной венозной крови. Оптимизация преднагрузки приводит к нормализации СИ. Как указывалось ранее, АД само по себе не является надежным показателем для оценки адекватности ИТ. При наличии установленного в легочной артерии катетера целями лечения являются достижение следующих показателей: СИ >3,3 и <6,0 л/мин/м² и нормальное для данного возраста перфузионное давление (АД_{ср.} – ЦВД).



Алгоритм реанимационных мероприятий при СШ у детей ([121], модифиц.]

* – нормализация АД и тканевой перфузии; ** – гипотензия, симптом замедленного наполнения капилляров, холодные на ощупь конечности.

5. Ведение СШ у детей

На рисунке представлен алгоритм ведения детей с СШ [121].

6. Терапия глюкокортикоидами

Терапию гидрокортизоном следует проводить только у детей с катехоламинорезистентным СШ и подозрением или доказанной надпочечниковой

недостаточностью. К группе риска по развитию надпочечниковой недостаточности относятся: дети с тяжелым СШ и пурпурой [122, 123], ранее получавшие терапию глюкокортикоидами по поводу хронических заболеваний, а также дети с нарушением функции гипофиза или надпочечников. В настоящее время не существует строгого определения надпочечниковой недостаточности, однако при нали-

ции катехоламинорезистентного СШ о ней говорят тогда, когда общая концентрация кортизола составляет <18 мкг/дл (<496 нмоль/л). Отсутствует единое мнение и по поводу роли глюкокортикоидов и наиболее оптимального режима их дозирования у детей с СШ. В пользу диагноза надпочечниковой недостаточности также свидетельствует прирост уровня кортизола ≤ 9 мкг/дл (≤ 248 нмоль/л) через 30 и 60 мин после введения АКТГ. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях у детей с лихорадкой Денге проводилось изучение «шоковых доз» гидрокортизона (в 25 раз превышают «стресс-дозу»). Результаты этих исследований оказались противоречивыми [124, 125]. Рекомендуемые дозы варьируют от 1–2 мг/кг в виде «стресс-доз» (на основании клинически поставленного диагноза надпочечниковой недостаточности) до 50 мг/кг для эмпирической терапии шока и далее в той же дозе, что и для 24-часовой инфузии.

7. Протеин С и активированный протеин С

Содержание протеина С у детей достигает уровня взрослых к 3 годам. Это может указывать на то, что применение протеина С в виде концентрата или в виде рАПС у детей раннего возраста является более важным, чем у взрослых. В настоящее время существует одно плацебо-контролируемое исследование с подбором дозы концентрата протеина С у детей. Статистическая мощность этого исследования не позволила продемонстрировать влияние данного препарата на показатель летальности, однако оно выявило положительный эффект на сепсис-индуцированные нарушения свертывания крови [126, 127]. Рандомизированных исследований с применением рАПС у детей не проводилось.

8. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Введение ростовых факторов или трансфузии лейкоцитов проводят у пациентов с сепсисом и нейтропенией, связанными с химиотерапией или первичным клеточным иммунодефицитом. В одном рандомизированном контролируемом исследовании показано улучшение исходов у новорожденных с сепсисом и абсолютным числом нейтрофилов <1500 /мкл ($<1,5 \times 10^9$ /л), которые в течение 7 дней получали гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [128, 129].

9. Профилактика тромбоза глубоких вен

В большинстве случаев развитие тромбоза глубоких вен у детей раннего возраста связано с наличием центральных венозных катетеров. У детей широко используется катетеризация бед-

ренной вены, и приблизительно в 25% случаев катетер-ассоциированный тромбоз глубоких вен возникает именно у детей с установленным катетером бедренной вены. Данные по применению гепарина с целью профилактики тромбоза глубоких вен у детей отсутствуют.

10. Профилактика стрессовых язв

Исследования по изучению профилактики стрессовых язв у детей не проводились. В исследованиях показано, что клинически значимые желудочно-кишечные кровотечения возникают у детей с такой же частотой, что и у взрослых [130, 131]. Так же как и у взрослых, у детей коагулопатия и ИВЛ являются факторами риска развития клинически значимых кровотечений из различных отделов ЖКТ. Стратегия профилактики стрессовых язв широко используется у пациентов, находящихся на ИВЛ. Как правило для этого применяются H_2 -блокаторы. Эффективность этой профилактики у детей остается неизвестной.

11. Методы экстракорпоральной детоксикации

Непрерывная вено-венозная гемофильтрация может быть полезной у детей с анурией/тяжелой олигурией и перегрузкой жидкостью, однако крупных рандомизированных, контролируемых исследований в данной популяции пациентов не проводилось.

12. Контроль гликемии

В целом, для детей грудного возраста характерен риск развития гипогликемии при проведении у них ИТ. В связи с этим рекомендуется обеспечение пациентов глюкозой в дозе 4–6 мг/кг-мин или проведение поддерживающей ИТ 10% раствора глюкозы в 0,45% растворе NaCl. Исследований по изучению эффективности у детей стратегии жесткого контроля гликемии с помощью инсулина не проводилось. С учетом риска развития гипогликемии данный подход должен использоваться только в сочетании с частым контролем содержания глюкозы в крови.

13. Седативная терапия/обезболивание

Адекватная седативная терапия и обезболивание у детей, находящихся на ИВЛ, являются стандартом лечения, однако данные, подтверждающие преимущества какого-то одного препарата или режима терапии перед другими, отсутствуют.

14. Препараты крови

При отсутствии доказательных данных, у детей с тяжелым сепсисом и СШ считается оправданным

поддержание уровня гемоглобина в пределах возрастной нормы (≥ 10 г/дл [100 г/л]).

15. Иммуноглобулины для внутривенного введения

Имеются сообщения о том, что поликлональный иммуноглобулин для внутривенного введения снижает частоту летальных исходов и является многообещающим препаратом дополнительной терапии при сепсисе и СШ. Однако у детей все проведенные исследования по его изучению были небольшими, и объем доказательных данных пока является недостаточным для того, чтобы сделать уверенное заключение о преимуществах этого препарата. Дополнительная терапия моноклональными иммуноглобулинами для внутривенного введения пока остается экспериментальным методом [132].

16. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

ЭКМО использовалась у детей с СШ, однако ее влияние на выживаемость остается неизученным. Выживаемость при рефрактерном СШ или сепсисе, протекающем с дыхательной недостаточностью, составляет 80% у новорожденных и 50% у детей других возрастных групп. Имеются результаты всего одного исследования, включавшего 12 пациентов с менингококковым сепсисом, получавших ЭКМО. Восемь из 12 пациентов выжили, при этом у 6 из них не наблюдалось отклонений в состоянии здоровья в среднем в течение 1 года (от 4 мес. до 4 лет) последующего наблюдения. По результатам длительных наблюдений состояние детей с сепсисом, получающих ЭКМО, не хуже, чем у детей без сепсиса [133–135].

Итоги и будущие направления

Несмотря на то что рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, неоднократно публиковались в медицинской литерату-

ре, количество данных, подтверждающих влияние их использования на исходы у пациентов, остается ограниченным. Целью следующей фазы движения «За выживаемость больных при сепсисе» является внедрение ранее разработанных ключевых рекомендаций в практику стационаров, где можно будет оценить изменения в подходах врачей и влияние их на клинические исходы. Первым шагом в рамках следующей фазы будет совместная с Институтом улучшения системы здравоохранения попытка реализовать т.н. «набор изменений», основанный на ключевых рекомендациях, в объединенной системе Института. Путем анализа отчетов будут выявляться и отслеживаться изменения в реальной клинической практике и клинических исходах. Внедрение доказательных изменений путем мотивационных стратегий на фоне оценки влияния внедрения рекомендаций на исходы и сообщение о ее результатах практическим врачам является ключом к улучшению исходов при тяжелом сепсисе.

Несмотря на статичность этого документа, оптимизация лечения тяжелого сепсиса и СШ является динамическим процессом. Со временем будет доказана эффективность новых подходов и мероприятий, и уже признанные мероприятия, которые представлены в этом документе, возможно, потребуют модификации. Эта публикация представляет собой начало процесса, который будет иметь продолжение. Движение «За выживание больных с сепсисом» и члены согласительного комитета взяли на себя обязательство создать динамический, электронный процесс разработки рекомендаций. Мы предполагаем, что изменения, возникающие по мере появления новых доказательных данных, будут распространяться всем членам Комитета и после одобрения будут вноситься в электронную версию рекомендаций, которые будут доступны для отправки и размещения на сайтах всех организаций-спонсоров. Мы предполагаем, что рекомендации будут обновляться ежегодно.

Литература

1. Dellinger R.P. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946-55.
2. Friedman G., Silva E., Vincent J.L. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26:2078-86.
3. Sackett D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95:2S-4S.
4. Sprung C.L., Bernard G.R., Dellinger R.P. Introduction. *Intensive Care Med* 2001; 27(Suppl):S1-S2.
5. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
6. Weinstein M.P., Reller L.P., Murphy J.R., et al. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35-53.
7. Blot F., Schmidt E., Nitenberg G., et al. Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105-9.
8. Mermel L.A., Maki D.G. Detection of bacteremia in

- adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270-2.
9. McCabe W.R., Jackson G.G. Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110:92-100.
 10. Kreger B.E., Craven D.E., McCabe W.R. Gram negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344-55.
 11. Leibovici L., Shraga I., Drucker M., et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379-86.
 12. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-55.
 13. Hatala R., Dinh T., Cook D.J. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:717-25.
 14. Ali M.Z., Goetz M.B. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796-809.
 15. Amsden G.W., Ballou C.H., Bertino J.S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. pp. 253-261.
 16. Hyatt J.M., McKinnon P.S., Zimmer G.S., et al. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcomes. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:143-60.
 17. Jimenez M.F., Marshall J.C. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27:S49-S62.
 18. Bufalari A., Giustozzi G., Moggi L. Postoperative intraabdominal abscesses: percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197-200.
 19. Moss R.L., Musmeche C.A., Kosloske A.M. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142-6.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR* 2002; 51:1-29.
 21. O'Grady N.P., Alexander M., Dellinger E.P., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281-307.
 22. Choi P.T.L., Yip G., Quinonez L.G., et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27:200-10.
 23. Cook D., Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001; 135:205-8.
 24. Schierhout G., Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316:961-4.
 25. Hollenberg S.M., Ahrens T.S., Astiz M.E., et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999; 27:639-60.
 26. LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M., et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729-32.
 27. Regnier B., Rapin M., Gory G., et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47-53.
 28. Martin C., Papazian L., Perrin G., et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826-31.
 29. Martin C., Viviani X., Leone M., et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758-65.
 30. De Backer D., Creteur J., Silva E., et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659-67.
 31. Bellomo R., Chapman M., Finfer S., et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139-43.
 32. Kellum J., Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526-31.
 33. Sharshar T., Blanchard A., Paillard M., et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752-58.
 34. Holmes C.L., Patel B.M., Russell J.A., et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989-1002.
 35. Malay M.B., Ashton R.C., Landry D.W., et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699-705.
 36. Holmes C.L., Walley K.R., Chittock D.R., et al. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416-21.
 37. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-32.
 38. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H.S., et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717-22.
 39. Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
 40. Briegel J., Forst H., Haller M., et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723-32.
 41. Bollaert P.E., Charpentier C., Levy B., et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.
 42. Annane D., Sebille V., Troche G., et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038-45.
 43. Annane D., Cavaillon J.M. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 2003; 20:197-207.
 44. Marik P.E., Zaloga G.P. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:141-5.
 45. Cooper M.S., Stewart P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348:727-34.

46. Keh D., Boehnke T., Weber-Carstens S., et al. Immunologic and hemodynamic effects of «low-dose» hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512-20.
47. Bone R.C., Fisher C.J., Clemmer T.P. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-8.
48. Cronin L., Cook D.J., Carlet J., et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23:1430-9.
49. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect on high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659-65.
50. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
51. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409-17.
52. Marik P.E., Sibbald W.J. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024-9.
53. Lorente J.A., Landín L., De Pablo R., et al. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312-8.
54. Corwin H.L., Gettinger A., Rodriguez R.M., et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346-50.
55. Corwin H.L., Gettinger A., Pearl R.G., et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:2827-35.
56. Practice parameter for the use of freshfrozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA* 1994; 271:777-81.
57. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Report of the Working Group. *CMAJ* 1997; 156 (Suppl):S1-S24.
58. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732-47.
59. Warren B.L., Eid A., Singer P., et al. High-dose anti-thrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-78.
60. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.
61. Stewart T.E., Meade M.O., Cook D.J., et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355-61.
62. Brochard L., Roudat-Thoraval F., Roupie E., et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-8.
63. Brower R.G., Shanholtz C.B., Fessler H.E., et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492-8.
64. Brower R.G., Fessler H.E. Mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21:491-510.
65. Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M., et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510-4.
66. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
67. Hickling K.G., Walsh J., Henderson S., et al. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22:1568-78.
68. Bidani A., Tzouanakis A.E., Cardenas V.J., et al. Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 272:957-62.
69. Marini J.J., Ravenscraft S.A. Mean airway pressure: physiologic determinants and clinical importance. Part I. Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461-72.
70. Gattinoni L., Marcolin R., Caspani M.L., et al. Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275-9.
71. Pesenti A., Marcolin R., Prato P., et al. Mean airway pressure vs. positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34-7.
72. Stocker R., Neff T., Stein S., et al. Prone positioning and low-volume pressurelimited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111:1008-17.
73. Lamm W.J., Graham M.M., Albert R.K. Mechanism by which prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184-93.
74. Jolliet P., Bulpa P., Chevrolet J.C. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977-85.
75. Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A., et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-73.
76. Chatte G., Sab J.M., Dubois J.M., et al. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:473-8.
77. Drakulovic M., Torres A., Bauer T., et al. Supine body

- position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-8.
78. Esteban A., Alia I., Tobin M.J., et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:512-8.
79. Ely E.W., Baker A.M., Dunagan D.P., et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335:1864-9.
80. Esteban A., Alia I., Gordo F., et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:459-65.
81. Kollef M.H., Levy N.T., Ahrens T.S., et al. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541-8.
82. Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F., et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-7.
83. Brook A.D., Ahrens T.S., Schaiff R., et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609-15.
84. Giostra E., Magistris M.R., Pizzolato G., et al. Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. Occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiologic and histologic examination. *Chest* 1994; 106:210-20.
85. Rossiter A., Souney P.F., McGowan S., et al. Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 1991; 19:1583-7.
86. Partridge B.L., Abrams J.H., Bazemore C., et al. Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18:1177-9.
87. Vanderheyden B.A., Reynolds H.N., Gerold K.B., et al. Prolonged paralysis after longterm vecuronium infusion. *Crit Care Med* 1992; 20:304-7.
88. Meyer K.C., Prielipp R.C., Grossman J.E., et al. Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772-4.
89. Manthous C.A., Chatila W. Prolonged weakness after withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1441-3.
90. Prielipp R.C., Coursin D.B., Scuderi P.E., et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1995; 81:3-12.
91. Brandom B.W., Yellon F.F., Lloyd M.E., et al. Recovery from doxacurium infusion administered to produce immobility for more than four days in pediatric patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1997; 84:307-14.
92. Rudis M.I., Sikora C.A., Angus E., et al. A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:25575-83.
93. Frankel H., Jeng J., Tilly E., et al. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62:503-6.
94. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
95. Finney S.J., Zekveld C., Elia A., et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290:2061-7.
96. Van den Berghe G., Wouters P.J., Bouillon R., et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31:359-66.
97. Klein S., Kinney J., Jeejeebhoy K., et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. A summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:683-706.
98. Mehta R.L., McDonald B., Gabbai F.B., et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154-63.
99. Kellum J., Angus D.C., Johnson J.P., et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29-37.
100. Cooper D.J., Walley K.R., Wiggs B.R., et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492-8.
101. Mathieu D., Neviere R., Billard V., et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352-6.
102. Cade J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448-50.
103. Belch J.J., Lowe G.D., Ward A.G., et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115-7.
104. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y., et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793-800.
105. Borrero E., Bank S., Margolis I., et al. Comparison of antacid and sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. *Am J Med* 1985; 79:62-4.
106. Bresalier R.S., Grendell J.H., Cello J.P., et al. Sucralfate versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83:110-6.
107. Cook D., Guyatt G., Marshall J., et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechani-

- cal ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338:791-7.
108. Stothert J.C., Simonowitz D.A., Dellinger E.P., et al. Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169-74.
 109. Pollard A.J., Britto J., Nadel S., et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290-6.
 110. Kanter R.K., Zimmerman J.J., Strauss R.H., et al. Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132-4.
 111. Ngo N.T., Cao X.T., Kneen R., et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204-13.
 112. Carcillo J.A., Davis A.L., Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242-5.
 113. Powell K.R., Sugarman L.I., Eskenazi A.E., et al. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1991; 117:515-22.
 114. Ceneviva G., Paschall J.A., Maffei F., et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19.
 115. Keeley S.R., Bohn D.J. The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467-89.
 116. Roberts J.D. Jr., Fineman J.R., Morin F.C. III., et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the new born. Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:605-10.
 117. Barton P., Garcia J., Kouatli A., et al. Hemodynamic effects of i. v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302-12.
 118. Lindsay C.A., Barton P., Lawless S., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329-34.
 119. Irazuzta J.E., Pretzlaff R.K., Rowin M.E. Amrinone in pediatric refractory septic shock: an open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24-8.
 120. Lauterbach R., Pawlik D., Kowalczyk D., et al. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebocontrolled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999; 27:807-14.
 121. Carcillo J.A., Fields A.I., American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365-78.
 122. De Kleijn E.D., Joosten K.F., Van Rijn B., et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:330-6.
 123. Riordan F.A., Thomson A.P., Ratcliffe J.M., et al. Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27:2257-61.
 124. Min M., U T., Aye M., et al. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975; 6:573-9.
 125. Sumarmo, Talogo W., Asrin A., et al. Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. *Pediatrics* 1982; 69:45-9.
 126. Hazelzet J.A., de Kleijn E.D., de Groot R. Endothelial protein C activation in meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345:1776-7.
 127. de Kleijn E.D., de Groot R., Hack C.E., et al. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003; 31:1839-47.
 128. Bilgin K., Yaramis A., Haspolat K., et al. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107:36-41.
 129. La Gamma E.F., De Castro M.H. What is the rationale for the use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the neonatal intensive care unit? *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91:109-16.
 130. Chaïbou M., Tucci M., Dugas M.A., et al. Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *Pediatrics* 1998; 102:933-8.
 131. Gauvin F., Dugas M., Chaïbou M., et al. The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294-8.
 132. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001090.
 133. Meyer D.M., Jessen M.E. Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756-61.
 134. Goldman A.P., Kerr S.J., Butt W., et al. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466-9.
 135. Brochard L., Rauss A., Benito S., et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:896-903.

УДК 616.379-008.64-06+617.586-002.3-089

Диагностика и лечение хирургических инфекций стопы при сахарном диабете

В.Н. Французов¹, Е.В. Хайкина², Г.К. Решедько²¹ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инфицированные формы *синдрома диабетической стопы* (СДС) являются основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей. Важнейшими предрасполагающими факторами в развитии инфицированной диабетической язвы стопы являются периферическая полинейропатия и ангиопатия нижних конечностей. Наиболее частым возбудителем острых инфекций стопы при сахарном диабете является *Staphylococcus aureus*. Хронические, длительно незаживающие язвы на фоне выраженной ишемии нижних конечностей имеют полимикробную этиологию. У пациентов, длительно получавших антимикробную терапию, высока вероятность инфицирования язвенных дефектов полирезистентными микроорганизмами.

Основной задачей лечения гнойно-некротических форм СДС является сохранение конечности и ее опорной функции. Антибактериальная

терапия, наряду с хирургическими способами санации инфекционного очага, является основным методом лечения данной патологии. Окончательный выбор антимикробного препарата должен базироваться на результатах микробиологического исследования, локальных данных по резистентности возбудителей и клинического ответа на эмпирически назначенную терапию. Продолжительность лечения антибиотиками зависит от степени тяжести инфекционного процесса, проведения адекватной хирургической обработки, степени нарушения кровоснабжения конечности. Оперативное лечение необходимо при осложненном течении хирургической инфекции: глубоком абсцессе (флегмоне), деструкции костей и суставов и критической ишемии конечности.

Ключевые слова: инфекции стопы, сахарный диабет, диагностика, лечение.

Diagnostic and Therapeutic Approaches in Diabetic Foot Infections

V.N. Frantczov¹, E.V. Haykina, G.K. Reshedko²¹ National Center of Surgery named under N.I. Pirogov, Moscow, Russia² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Diabetic foot infections (DFI) are the major cause of non-traumatic amputations of lower extremities. Important predisposing factors for the development of DFI are peripheral neuropathy and diabetic angiopathy. The most common pathogen isolated in early acute DFI

is *Staphylococcus aureus*. Chronic long-lasting lesions accompanied by severe ischemia of lower extremities usually have polymicrobial etiology. In patients with long-term antimicrobial therapy there is a high probability of multiresistant pathogens.

The main purpose of the treatment of DFI is to save the extremity and its functions. Antimicrobial therapy, in parallel with surgical procedures, is an important method of treatment of DFI. The choice of antimicrobials should be based on microbiological results, local data on anti-

Контактный адрес:
Елена Витальевна Хайкина
Эл. почта: haykina@antibiotic.ru

microbial resistance and clinical response on empirically administered therapy. Duration of antimicrobial therapy depends on the severity of infection, adequacy of surgical procedures, and the degree of vascular insufficiency. Surgical treatment is essential in the presence of

deep abscess, phlegmon, bones/joints destruction, and severe ischemia.

Key words: diabetic foot, infections, diagnostic, treatment.

Введение

Инфекционные поражения стопы – это одна из наиболее частых и сложных проблем у пациентов, страдающих *сахарным диабетом* (СД) [1–5]. Образование язвенных дефектов стоп отмечается у 6–10% пациентов с СД и является основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей. Ампутации нижних конечностей при СД проводятся в 17–45 раз чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, определяя высокий риск летальности в зависимости от уровня ампутации. Летальность после ампутации на уровне бедра достигает 50–85%, на уровне голени – 24–35%, на уровне стопы – 6%. На долю пациентов с инфекционными поражениями стопы приходится до 50% госпитализаций по поводу сахарного диабета [5].

Эффективное ведение этой группы пациентов требует координированной лечебно-диагностической деятельности врачей разных специальностей: эндокринолога, хирурга, микробиолога, рентгенолога, ортопеда. Залогом успешного лечения, направ-

ленного на предотвращение ампутации конечности и уменьшение длительности госпитализации, является правильная постановка диагноза, выбор адекватной антибиотикотерапии и определение объема оперативного вмешательства.

Патофизиология инфекционного поражения стопы при сахарном диабете

Инфицированная диабетическая стопа – это любое инфекционное поражение стопы у пациентов с сахарным диабетом. Данная патология включает в себя паронихии, целлюлиты, миозиты, абсцессы, некротизирующие фасцииты, септические артриты, тендовагиниты, остеомиелиты. Однако классическим и наиболее частым поражением стопы при СД является глубокая инфицированная центральная язва стопы (*mal perforans*). Такое поражение является результатом воздействия факторов риска [1], представленных в таблице 1.

Периферическая полинейропатия нижних конечностей имеет основное значение в развитии

Таблица 1. Факторы риска развития диабетической инфицированной язвы стопы

Фактор риска	Симптоматика
Периферическая моторная нейропатия	Клювовидная деформация пальцев, подвывих плюснефалангового сустава, формирование участков гиперкератоза и язвенных дефектов в местах избыточного давления
Периферическая сенсорная нейропатия	Снижение защитной тактильной и болевой чувствительности. Безболезненные микротравмы вследствие избыточного давления, механического или термического повреждения
Периферическая автономная нейропатия	Снижение потоотделения, сухость, микротрещины кожи стоп
Диабетическая остеоартропатия (болезнь Шарко)	Нарушение строения и функции стопы приводит к избыточному давлению в среднелантарной области и деструкции одного или нескольких суставов стопы
Поражение периферических сосудов стоп	Снижение кровоснабжения тканей, ухудшение заживления раневого дефекта
Гипергликемия и другие метаболические расстройства	Угнетение активности нейтрофилов, ухудшение заживления язвенных дефектов
Инвалидность пациента	Значительная потеря зрения, ограничение подвижности пациента, предшествующие ампутации
Неправильное поведение пациента	Несоблюдение пациентом превентивных мер и гигиенических процедур, избыточная нагрузка на конечность, неудобная обувь, низкая комплаентность
Недостаточная медицинская помощь	Отсутствие обучения пациентов контролю гликемии и уходу за стопой. Неадекватная терапия ранних и поздних осложнений сахарного диабета

Таблица 2. Бактериальная этиология основных клинических синдромов инфицированной диабетической стопы

Клинические синдромы	Основные возбудители
Целлюлит без открытого повреждения кожи	<i>S. aureus</i> , -гемолитические стрептококки групп А, В, С и G
Инфицированные язвы стопы у пациентов, ранее не получавших АМП	<i>S. aureus</i> , -гемолитические стрептококки группа А, В, С и G
Инфицированные язвы стопы, хронические или ранее леченные АМП	Полимикробная этиология: <i>S. aureus</i> , -гемолитические стрептококки групп А, В, С и G, в комбинации с энтеробактериями
Мацерированные язвы стопы	Полимикробная этиология: <i>P. aeruginosa</i> в комбинации с другими микроорганизмами
Долго незаживающие язвы стопы на фоне длительной терапии АМП широкого спектра действия	Полимикробная этиология (часто полирезистентные штаммы): аэробные грамположительные кокки (<i>S. aureus</i> , в том числе MRSA, коагулазонегативные стафилококки, энтерококки), энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные палочки, грибы
Распространенный некроз или гангрена стопы	Смешанная микробная флора: грамположительные кокки (включая MRSA, энтерококки), энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные палочки, облигатные анаэробы

патологического процесса, что связано с нарушением сенсорной, моторной, автономной иннервации конечности, приводящей к изъязвлению в области избыточного давления или микротравмы. Повреждение кожных покровов приводит к колонизации и инфицированию глубоко лежащих тканей и развитию остеомиелита или гангрены.

При выраженной ишемии конечности развитие процесса может быть очень быстрым (дни, даже часы). Нарушение клеточного иммунитета (снижение функциональной активности нейтрофилов) в условиях хронической гипергликемии повышает риск развития и степень тяжести инфекций стопы [1, 3].

Этиология инфекций стоп на фоне СД

Аэробные грамположительные кокки являются основными микроорганизмами, колонизирующими и инфицирующими повреждения кожных покровов. *Staphylococcus aureus* и -гемолитические стрептококки (групп А, В, С, G) – наиболее часто выделяемые патогены при инфицированных поверхностных язвах стопы на фоне сахарного диабета [4, 6]. Хронические, длительно незаживающие язвы стопы чаще инфицированы энтерококками, энтеробактериями, облигатными анаэробами, *Pseudomonas aeruginosa* или другими неферментирующими грамотрицательными палочками [7, 8]. Предшествующие госпитализации, длительная терапия *антимикробными препаратами* (АМП) широкого спектра действия, хирургическое лечение являются предрасполагающими факторами к инфицированию язв стопы полирезистентными микроорганизмами, в частности метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* (MRSA) и

полирезистентными энтерококками [9]. Рост числа случаев инфекций, вызванных MRSA, значительно ухудшает прогноз у пациентов с инфицированной диабетической стопой [10]. Первые случаи выделения *S. aureus*, резистентного к ванкомицину, были зарегистрированы именно у пациентов с инфекцией стопы на фоне СД [11]. В условиях снижения защитных свойств кожи вокруг некротизированных мягких тканей в инфекционном процессе могут играть роль и микроорганизмы с низкой вирулентностью, даже коагулазонегативные стафилококки [8, 12].

Важно то, что если при остро развившихся инфекциях стопы в большинстве случаев наблюдается моноинфекция, вызванная аэробными грамположительными кокками, то при хроническом процессе врачам приходится сталкиваться с инфекцией полимикробной этиологии. При микробиологическом исследовании в таких случаях могут быть выделены более 3 микроорганизмов, включая грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии и анаэробы [13, 14].

В таблице 2 представлены наиболее вероятные возбудители, выявляемые при основных клинических синдромах у больных с инфекционным поражением стопы на фоне СД.

Клиническая картина и диагностика

Язвенные дефекты стопы у пациентов с СД не всегда являются инфицированными. Диагноз инфицированной язвы стопы ставится на основании следующих клинических симптомов: наличие гнойного отделяемого или, как минимум, двух основных признаков воспаления (гиперемия, отек,

Таблица 3. Обследование пациентов с инфекционным поражением стопы на фоне СД

Объект обследования	Основные симптомы	Методы диагностики
Общее состояние пациента		
Системный ответ на инфекцию	Лихорадка, озноб, тахикардия, тошнота, рвота	Анамнез заболевания, физикальное обследование
Метаболический статус	Гипергликемия, ацидоз, азотемия	Биохимический анализ крови
Психический (когнитивный) статус	Делирий, депрессия, нарушение сознания	Оценка интеллектуального и психического статуса
Социальное положение	Отсутствие ухода, низкая комплаентность к лечению	Беседа с членами семьи, медицинским персоналом
Состояние стопы		
Строение и функции стопы	Деформация пальцев и стопы, включая артропатию Шарко, гиперкератоз	Осмотр стопы, рентгенография стопы в двух и более проекциях
Состояние артериального кровотока	Ишемия, некроз или гангрена	Оценка пульсации артерий стопы, измерение лодыжечно-плечевого индекса, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов стопы, ангиография артерий стопы, чрескожное определение парциального давления кислорода
Венозный кровоток	Отеки, тромбозы	Осмотр кожных покровов, УЗДГ сосудов стопы
Диабетическая полинейропатия	Потеря всех видов чувствительности	Исследование тактильной, вибрационной и температурной чувствительности
Язвенный дефект стопы		
Размер и глубина поражения	Некроз, гангрена, вовлечение в инфекционный процесс мышц, сухожилий, костей и суставов	Ревизия язвенного дефекта, удаление нежизнеспособных тканей, рентгенография стопы в двух и более проекциях
Выраженность инфекции	Боль, отек, гнойное отделяемое, гиперемия, крепитация при пальпации, абсцедирование, признаки фасциита и остеомиелита	Бактериоскопия и бактериологическое исследование материала, УЗИ или КТ для определения глубоких абсцессов, рентгенография в двух или более проекциях и/или МРТ для выявления остеомиелита

местная гипертермия, боль или болезненность при пальпации) [15].

При обследовании пациентов с инфекционным поражением стопы на фоне СД оценивается не только язвенный дефект, но и состояние конечности, а также общее состояние пациента (табл. 3).

При заборе клинического материала для бактериологического исследования при инфекциях стопы у пациентов с СД [1] необходимо соблюдать следующие правила:

- микробиологическое исследование язвенных дефектов, не имеющих клинических признаков инфицирования, не проводится;

- микробиологическое исследование не является обязательным в случае остро развившейся инфекции стопы легкой степени у пациентов, ранее не получавших АМП;

- бактериологическое исследование крови должно проводиться при тяжелой инфекции, особенно у пациентов с системными признаками инфекции;

- перед забором материала обязательным условием является хирургическая обработка и удаление нежизнеспособных тканей и гнойного отделяемого;

- забор материала рекомендуется проводить из глубины обработанной раны путем соскоба или пункционной биопсии;

- образец должен как можно быстрее (не позднее 2 ч) доставляться в лабораторию;

- образец доставляют в лабораторию в стерильном контейнере или специальных транспортных средах для аэробов и анаэробов.

Классификация инфекционных поражений стопы при СД

В настоящее время не существует единой классификации инфекционных поражений стопы при СД. Широко используемая в течение 25 лет классификация язвенных дефектов по глубине поражения тканей (Wagner) [16] не отражает степень инфицирования и ишемии конечности.

Таблица 4. Классификация поражений стопы на фоне СД по степени тяжести [1]

Клинические проявления	Степень тяжести инфекции	Оценка по шкале PEDIS
Язвенный дефект без признаков воспаления и гнойного отделяемого	Неинфицированная рана	1
Наличие ≥ 2 признаков воспаления (гнойное отделяемое, гиперемия, боль, отек, локальная гипертермия) с минимальным вовлечением кожи/подкожной клетчатки (эритема и целлюлит вокруг язвы не более 2 см). Инфекция ограничена кожей и поверхностными слоями подкожной клетчатки. Отсутствуют системные признаки инфекции	Легкая	2
Отсутствие выраженных системных признаков инфекции, но наличие ≥ 1 таких местных признаков инфекции, как: эритема и целлюлит вокруг язвы > 2 см, лимфангит, распространение язвенного дефекта глубже поверхностной фасции, абсцесс мягких тканей стопы, гангрена, вовлечение мышц, сухожилий, костей и суставов	Средняя	3
Наличие системных проявлений инфекции на фоне декомпенсации сахарного диабета (лихорадка, озноб, тахикардия, гипотония, лейкоцитоз, нарушение сознания, рвота, тяжелая гипергликемия, ацидоз, азотемия)	Тяжелая	4

Ключевыми элементами классификации PEDIS, разработанной Международной рабочей группой по ведению пациентов с диабетической стопой [15, 17], являются оценка кровоснабжения конечности (**P**erfusion), размера дефекта (**E**xtent), глубины поражения тканей (**D**epth), наличие инфекции стопы (**I**nfection) и нарушений чувствительности стопы (**S**ensation).

Согласно этой классификации различают следующие степени поражения стопы:

1-я степень – неинфицированная диабетическая стопа;

2-я степень – вовлечение в инфекционный процесс кожи и подкожной клетчатки;

3-я степень – выраженный целлюлит или поражение глубоко лежащих тканей;

4-я степень – наличие системных признаков воспаления.

При наличии инфекции стопы основной задачей является определение степени тяжести поражения (табл. 4) для выделения группы пациентов, требующих экстренной госпитализации, срочного/неотложного хирургического лечения и антибиотикотерапии.

Тяжелыми считаются инфекции, потенциально угрожающие жизни пациента. Инфекционные поражения стопы средней степени тяжести включают широкий спектр язвенных дефектов, часть из которых может сопровождаться высоким риском ампутации конечности. При определении тяжести инфекционного поражения стопы необходимо учитывать, что более 50% пациентов, страдающих СД,

с инфекцией стопы и высоким риском ампутации конечности, не имеют системных признаков воспаления [1].

Лечение

Лечение пациентов с инфекцией стопы на фоне СД включает в себя адекватную хирургическую обработку и антибактериальную терапию при оптимальном метаболическом контроле.

Госпитализация. Пациенты с тяжелой инфекцией стопы или осложненной выраженной ишемией должны быть госпитализированы в стационар. Большинство пациентов с инфекцией стопы средней степени тяжести, как правило, также подлежат госпитализации для наблюдения, своевременного выявления осложнений, адекватной хирургической обработки и антимикробной терапии. Лечение инфекций стопы легкого течения при отсутствии осложняющих факторов (декомпенсация сахарного диабета, поздние осложнения СД) возможно в амбулаторных условиях.

Оптимизация метаболического контроля. Состояние пациентов с инфекционным поражением стопы, требующим срочного (в течение 48 ч) хирургического лечения, должно быть стабилизировано к моменту оперативного вмешательства. Достижение компенсации СД способствует как эрадикации инфекции, так и скорейшему заживлению раны.

Антимикробная терапия. Диабетические язвы без явных клинических признаков инфекции фактически могут оказаться инфицированными. В этом случае наблюдается критический уровень

Таблица 5. Примеры антимикробной терапии при инфицированной диабетической стопе [1]

Препарат	Степень тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая
Цефалексин	0,5–1 г вн. каждые 6 ч	–	–
Клиндамицин	0,15–0,3 г вн. каждые 6 ч	–	–
Линкомицин	0,5–1 г вн. каждые 6 ч	–	–
Ко-тримоксазол	0,96 г вн. каждые 12 ч	–	–
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г вн. каждые 8 ч	0,625 г вн. или 1,2 г в/в каждые 8 ч	–
Левифлоксацин	0,5 г вн. каждые 24 ч	0,5 г каждые 12 ч в/в или вн.	–
Цефотаксим	–	1–2 г каждые 8–12 ч в/в или в/м	–
или цефтриаксон	–	1–2 г каждые 24 ч в/в или в/м	–
± метронидазол	–	0,5 г каждые 6–8 ч вн. или в/в	–
Ампициллин/сульбактам	–	1,5–3 г каждые 6 ч в/в или в/м	–
Линезолид*	–	0,6 г каждые 12 ч вн. или в/в	–
± амикацин	–	15 мг/кг в сутки в/в или в/м	–
Левифлоксацин или ципрофлоксацин	–	0,5 г каждые 24 ч вн. или в/в 0,4 г в/в (0,5 г вн.) каждые 12 ч	0,5 г каждые 12 ч в/в 0,4 г в/в каждые 12 ч
+ клиндамицин	–	0,45–0,9 г каждые 8 ч в/в	0,9 г каждые 8 ч в/в
Имипенем	–	–	0,5 г каждые 6–8 ч в/в
Ванкомицин*	–	–	1 г каждые 12 ч в/в
+ цефтазидим	–	–	1–2 г каждые 8–12 ч в/в, в/м
+ метронидазол	–	–	0,5 г каждые 6–8 ч в/в

Примечание. Дозы АМП необходимо корректировать у пациентов с нарушенной функцией почек или печени; путь введения зависит от клинической ситуации и биодоступности назначенного АМП.

вн. – внутрь; в/в – внутривенно; в/м – внутримышечно.

* В случае инфекции, вызванной MRSA.

колонизации микроорганизмами тканей стопы ($>10^5$ КОЕ/г) и ухудшается заживление язвенного дефекта [18, 19]. Однако согласно мнению авторов большинства опубликованных исследований, не рекомендуется профилактическое назначение АМП для лечения диабетических язв, не имеющих клинических признаков инфекции, или применение антибиотиков с целью ускорения заживления язвы стопы [1, 20, 21].

Выбор схемы антимикробной терапии на начальном этапе лечения включает оценку спектра возможных возбудителей инфекции и степени

выраженности ишемии конечности, а также определение пути введения препарата.

При инфекциях легкой степени и неосложненных инфекциях средней степени тяжести рекомендуется назначение АМП, активных в отношении аэробных грамположительных кокков, характеризующихся высокой биодоступностью при приеме внутрь [22]. Для лечения тяжелых инфекций, распространенных, хронических инфекций средней степени тяжести в качестве эмпирической терапии используют АМП с широким спектром действия. Выбранная схема антимикробной терапии в этом

Таблица 6. Продолжительность терапии АМП при инфекционных поражениях стопы на фоне СД

Локализация и степень тяжести инфекции	Длительность терапии
Поражение мягких тканей стопы	
Легкая степень	1–2 нед
Средняя степень	2–4 нед
Тяжелая степень	2–4 нед
Поражение костей и суставов	
Период после ампутации конечности (отсутствует резидуальная инфицированная ткань)	2–5 дней
Остаточное инфицирование мягких тканей стопы	2–4 нед
Резидуальная инфицированная жизнеспособная костная ткань	4–6 нед
Отсутствие оперативного лечения или наличие резидуальной костной ткани после оперативного течения	> 3 мес

случае должна включать в себя препараты, обладающие активностью как в отношении грамположительных кокков, включая MRSA, так и грамотрицательных бактерий и облигатных анаэробов [1]. Для быстрого достижения эффективной концентрации препарата в области язвенного дефекта терапия, особенно на начальном этапе, должна быть парентеральной.

Местное назначение АМП возможно только для лечения поверхностных инфицированных язв с минимальным поражением подкожной клетчатки [23].

В таблице 5 представлены примеры эмпирической антимикробной терапии в зависимости от степени тяжести инфекции стопы при СД.

Коррекция схемы лечения и определение продолжительности антимикробной терапии (табл. 6) проводятся на основании микробиологического исследования, оценки динамики состояния пациента и результатов хирургического лечения.

Оперативное лечение

Одним из основных методов лечения инфицированных форм СДС является хирургическое вмешательство различного объема: от дренирования раны и проведения некрэктомии до оперативного лечения ишемии нижних конечностей и ампутации конечности. Срочное хирургическое лечение необходимо в случае развития некротизирующего фасциита, анаэробной инфекции, глубоких язв и абсцессов (флегмон) стопы, наличия выраженной ишемии конечности. Своевременное и активное оперативное лечение, включающее хирургическую обработку раны, удаление нежизнеспособных тканей, малые ампутации пальцев или стопы, позволяет уменьшить вероятность проведения ампута-

ции конечности на уровне бедра [24]. При осмотре пациента с инфицированной диабетической стопой специалист должен оценить состояние кровоснабжения стопы, степень и глубину поражения тканей и определить окончательную стратегию хирургического лечения. В некоторых случаях ампутация конечности является наиболее адекватным или единственно возможным методом хирургического лечения пациентов с тяжелыми инфицированными формами СДС [25]. Срочная ампутация конечности необходима только в случае развития обширного некроза тканей. Плановая ампутация может быть рекомендована пациентам с часто рецидивирующими язвами, при необратимом нарушении функции конечности. Выбор уровня ампутации зависит от степени ишемии конечности, возможностей постампуционной реабилитации и протезирования. В случае наличия ишемии конечности должна быть проведена всесторонняя оценка состояния сосудистого русла. В большинстве случаев ишемия связана с атеросклерозом крупных сосудов конечности. У пациентов с невыраженной ишемией конечности (лодыжечно-плечевой индекс составляет 0,5–0,9) возможно успешное лечение без проведения реконструктивных операций на сосудах. В более тяжелых случаях (лодыжечно-плечевой индекс <0,5) рекомендуется проведение бедренно-дистального шунтирования или ангиопластика. При критической ишемии стопы предпочтительным методом является раннее (в течение 1–2 дней) реконструктивное оперативное лечение, нежели длительная и часто малоэффективная антибактериальная терапия [26].

Обязательными условиями эффективного лечения инфицированных форм СДС являются радикальная хирургическая обработка раны и максимальная разгрузка конечности.

Другие методы лечения

Дополнительная терапия *гранулоцитарным колониестимулирующим фактором* (Г-КСФ) пациентам с инфекционными поражениями стопы при СД проводилась в нескольких рандомизированных исследованиях [27, 28]. Предварительный анализ полученных данных показал, что применение Г-КСФ значительно снижает необходимость оперативного лечения в этих случаях [29]. Также есть сообщения о применении в качестве дополнительной терапии при инфицированных диабетических язвах стопы гипербарической оксигенации. Кокрановский обзор показал, что гипербарическая оксигенотерапия значительно снижает риск высоких ампутаций, связанных с диабетической язвой стопы [30]. Однако ни один из этих методов лечения не может заменить проведение надлежащей хирургической обработки раны и адекватной антимикробной терапии.

Оценка эффективности проводимого лечения должна проводиться у пациентов, находящихся на стационарном лечении, ежедневно, а у амбулаторных пациентов каждые 2–5 дней. Основными показателями эффективности проводимой терапии являются разрешение местных и системных проявлений инфекции, а также отсутствие лабораторных признаков воспаления.

К моменту перевода на амбулаторное лечение пациенту должна быть подобрана антимикробная терапия на основании данных микробиологического исследования, оценки эффективности и безопасности эмпирической терапии, произведена всесторонняя ревизия язвенного дефекта и проведено местное лечение раны. Сохранение признаков инфекции после курса адекватной антибактериальной терапии может быть связано с наличием своевременно не диагностированного глубокого абсцесса, остеомиелита или при выраженной ишемии конечности. Пациенту должно быть стабилизировано течение СД и обеспечена максимальная разгрузка конечности.

Остеомиелит костей стопы при СД

Наиболее сложной задачей у пациентов с СДС является лечение остеомиелита, что связано с отсутствием единого мнения по тактике ведения такой категории пациентов. Кроме того, диагностика остеомиелита костей стопы при сахарном диабете часто бывает затруднена, несмотря на наличие большого количества диагностических методов. Развитие остеомиелита повышает вероятность ампутации конечности и требует обязательного назначения адекватной антибиотикотерапии.

Предположить развитие остеомиелита как

осложнения глубокой инфицированной диабетической язвы стопы можно в случае отсутствия эффекта после 6 недель адекватного лечения. Выраженная гиперемия, отек стопы у пациентов с длительно незаживающей язвой на фоне высокого лейкоцитоза и наличия биохимических маркеров воспаления также могут указывать на остеомиелит.

Диагноз остеомиелита подтверждается наличием деструкции костной ткани при рентгенологическом исследовании. Однако на ранних стадиях заболевания изменения со стороны костной ткани на рентгенограмме могут быть не видны, в то же время сопутствующая диабетическая остеоартропатия часто маскирует деструктивные изменения кости, связанные с остеомиелитом, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза [31].

В случае отсутствия патологических изменений кости при обычной рентгенографии стопы должно проводиться лечение инфицированного язвенного дефекта в течение 2 недель. При подозрении на остеомиелит костей стопы необходимо выполнить повторное рентгенологическое исследование через 2–4 недели для оценки динамики со стороны костной ткани.

При сомнительных результатах рентгенологического исследования стопы возможна следующая тактика ведения пациента:

- проведение дополнительных инструментальных методов диагностики (радиоизотопное сканирование или магниторезонансная томография);
- эмпирическое назначение антимикробной терапии остеомиелита с проведением контрольной рентгенографии стопы;
- выполнение биопсии костной ткани.

Взятие образца патологически измененной костной ткани (чрескожное или оперативное) проводится для подтверждения диагноза остеомиелита, идентификации возбудителя и определения его чувствительности к АМП.

Чрескожная биопсия выполняется под контролем КТ. У пациентов со значительно выраженной сенсорной полинейропатией нижних конечностей проведение анестезии необязательно. Рекомендуется получить 2–3 образца костной ткани для гистологического и микробиологического исследования. В случае подозрения на остеомиелит пальцев стопы для исследования достаточно небольшого количества аспирата. Бактериологическое исследование костной ткани при остеомиелите позволяет получить более точное представление об истинном возбудителе, чем исследование образцов пораженных мягких тканей [32].

Лечение остеомиелита. Традиционным методом лечения остеомиелита костей стопы является

ся хирургическое удаление пораженной костной ткани с дальнейшим назначением антимикробной терапии.

При консервативном лечении остеомиелита длительная (в течение 3–6 мес) антимикробная терапия была эффективна в 65–80% случаев [33, 34]. Однако эти исследования являлись ретроспективными, нерандомизированными, а также неизвестен объем хирургической обработки раны, проводившийся в этих случаях.

Тем не менее, консервативное лечение остеомиелита возможно в случае:

- ограниченного инфекционного процесса при минимальном повреждении мягких тканей;
- при высоком риске оперативного лечения для жизни пациента ;
- когда радикальное оперативное лечение может привести к полной потере функции конечности.

При неэффективности терапии остеомиелита необходимо оценить правильность постановки диагноза, уточнить вся ли некротизированная или инфицированная костная ткань резецирована, обладают ли применяемые АМП активностью в отношении вероятных возбудителей, создается ли эффективная концентрация АМП в очаге поражения. Продолжительность антимикробной терапии при остеомиелите костей стопы зависит от наличия резидуальной костной ткани и состояния мягких тканей стопы. После радикальной хирургической обработки инфицированных тканей требуется минимальный по продолжительности курс антимикробной терапии. В противном случае, когда,

несмотря на хирургическое лечение, остаются инфицированные ткани, необходима длительная антимикробная терапия. При остеомиелите рекомендуется парентеральное введение антибиотиков с дальнейшим переходом на пероральный прием.

Заключение

Основной задачей лечения пациентов с инфекциями стопы на фоне СД является купирование клинических признаков инфекции, по возможности избегая ампутации конечности. Выздоровление при назначении адекватной терапии возможно в 80–90% случаев инфекционного поражения легкой и средней степени тяжести [1, 22, 23] и в 60–80% случаев тяжелой инфекции мягких тканей или остеомиелита костей стопы [23, 35, 36].

Факторами, обуславливающими неэффективность терапии инфекционных поражений диабетической стопы, являются: выраженная ишемия конечности, остеомиелит, гангрена стопы, проксимальная локализация инфекционного процесса, неадекватное хирургическое лечение. Рецидивы инфекции встречаются в 20–30% случаев, особенно при остеомиелите костей стопы [37].

Пациентам, страдающим СД, должна проводиться обязательная профилактика инфекционных поражений стопы, которая заключается в поддержании оптимального уровня глюкозы в крови, подборе удобной обуви, самостоятельном ежедневном осмотре пациентом стоп, лечении хронических осложнений диабета и в своевременном обращении за медицинской помощью.

Литература

1. Lipsky B., Berendt A., Deery H.G., et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39:885-910.
2. Jeffcoate W., Harding K. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361:1545-51.
3. Joshi N., Caputo G., Weitekamp M., Karchmer A. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:1906-12.
4. Lipsky B., Pecoraro R., Wheat L. The diabetic foot: soft tissue and bone infection. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4:409-32.
5. Дедов И.И., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Удовиченко О.В., Синдром диабетической стопы. Пособие для врачей; Москва, 2003: 9-11.
6. Urbanic-Rovan V., Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2000; 17:814-5
7. Gerding D.N. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clin Infect Dis* 1995; 20(Suppl 2):S283-8.
8. Hartemann-Heurtier A., Robert J., Jacqueminet S., et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabet Med* 2004; 21:710-5
9. Eady E.A., Cove J.H. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:103-24.
10. Dang C., Prasad Y., Bouton A., Jude E.B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet Med* 2003; 20:159-61.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* – Pennsylvania, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:902.
12. Bessman A.N., Geirger P.J., Canawati H. Prevalence of *Corynebacteria* in diabetic foot infections. *Diabetes Care* 1992; 15:1531-3.
13. Ge Y., MacDonald D., Hait H., Lipsky B., Zasloff M. Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2002; 19:1032-4.
14. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:244-69.

15. International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus on the diabetic foot. Brussels: International Diabetes Foundation, May 2003.
16. Calhoun J.H., Cantrell J., Cobos J., et al. Treatment of diabetic foot infections: Wagner classification, therapy, and outcome. *Foot Ankle* 1988; 9:101-6.
17. Levin M.E. Classification of diabetic foot wound. *Diabetes Care* 1998; 21:681.
18. O'Meara S.M., Cullum N.A., Majid M., Sheldon T.A. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001; 88:4-21.
19. Edmonds M., Foster A., The use of antibiotics in the diabetic foot. *Am J Surg* 2004; 187:25S-28S.
20. Chantelau E., Tanudjaja T., Altenhofer F., Ersanli Z., Lacigova S., Metzger C. Antibiotic treatment for uncomplicated neuropathic forefoot ulcers in diabetes: a controlled trial. *Diabet Med* 1996;13:156-9.
21. Hirschl M., Hirschl A.M. Bacterial flora in mal perforant and antimicrobial treatment with ceftriaxone. *Chemotherapy* 1992; 38:275-80.
22. Lipsky B.A. A current approach to diabetic foot infections. *Curr Infect Dis Rep* 1999; 1:253-60.
23. Lipsky B.A., MacDonald D., Litska P. Treatment of infected diabetic foot ulcers: topical MSI-78 vs. oral ofloxacin. *Diabetologia* 1997; 40: 482.
24. Tan J.S., Friedman N.M., Hazelton-Miller C, Flanagan J.P, File T.M. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? *Clin Infect Dis* 1996; 15: 1257-60.
25. Pinzur M.S., Pinto M.A., Schon L.C., Smith D.G. Controversies in amputation surgery. *Instr Course Lect* 2003; 52:445-51.
26. Chang B.B., Darling R.C., Paty P.S., Lloyd W.E., Shah D.M., Leather R.P. Expedient management of ischemic invasive foot infections. *Cardiovasc Surg* 1996; 4:792-5.
27. Gough A., Clapperton M., Ronaldo N., Foster A.V., Philpott-Howard J., Edmonds M.E., Randomized placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet* 1997; 350:855-9.
28. De Lalla F., Pelizzer G., Strazzabosco M., et al. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1094-8.
29. Lipsky B.A., Berendt A.R., Embil J., De Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1):S 56-64.
30. Kranke P., Bennett M., Roedel-Wiedmann I., Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004123.
31. Bonham P. A critical review of literature: diagnosing and treatment of osteomyelitis in patients with diabetes and foot ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2001; 28:141-61.
32. Khatri G., Wagner D.K., Sohnle P.G. Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds. *Am J Med Sci* 2001; 321:367-71
33. Jeffcoate W.J., Lipsky B.A. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 2):115-22.
34. Senneville E., Yazdnpahan Y., Cazaubiel M., et al. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:927-30.
35. Grayson M.L., Gibbons G.W., Habershaw G.M., et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients *Clin Infect Dis* 1994; 18:683-93.
36. Eneroth M., Larsson J., Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcers: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *J Diabetes Complications* 1999; 13:254-63
37. Percevich E.N., Kaye K.S., Strausbaugh L.J. Fishman D.N., Harris A.D. Acceptable rates of treatment failure in osteomyelitis involving the diabetic foot: a survey of infectious diseases specialists *Infectious Diseases Society of America Emerging Infections network. Clin Infect Dis* 2004; 38:976-82.

УДК 616.24-036.12-06:616.98

Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью

С.Н. Авдеев¹, А.Г. Шанина², А.Г. Чучалин¹¹НИИ Пульмонологии Минздрава России, Москва, Россия²Городская клиническая больница № 57, Москва, Россия

Изучены вероятные бактериальные причины острой дыхательной недостаточности (ОДН) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При проведении открытого проспективного исследования на базе отделений пульмонологии и интенсивной терапии у больных ХОБЛ с ОДН исследовали экспекторированную мокроту или жидкость бронхоальвеолярного лаважа. Из исследования исключались больные с пневмонией и с другими причинами ОДН, не связанными с инфекцией бронхов. Всего в исследование были включены 107 больных с ОДН, предположительно вызванной бактериальной инфекцией (92 мужчин, 15 женщин, возраст 66 ± 8 лет, оценка по шкале APACHE II = 19 ± 6 баллов, $pH = 7,27 \pm 0,07$, $PaCO_2 = 61 \pm 15$ мм рт.ст., $PaO_2 = 49 \pm 9$ мм рт.ст.); 70 больным проводилась неинвазивная вентиляция легких и 18 больным – искусственная вен-

тиляция легких. Потенциальные бактериальные возбудители обострения ХОБЛ были выделены у 73 (68%) больных. Наиболее часто встречались *Pseudomonas* spp. (29%), *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* (20%) и *Streptococcus pneumoniae* (14%). К пенициллину были чувствительны 90% штаммов *S. pneumoniae*; штаммы *Pseudomonas* spp. были полирезистентными в 19% случаев. В мультивариантной модели логистического регрессионного анализа только число госпитализаций более 4 раз в год явилось значимым, независимым предиктором инфекции *Pseudomonas* spp. (ОШ=4,04; 95% ДИ=1,20–13,56; $p=0,024$).

Ключевые слова: ХОБЛ, обострение, острая дыхательная недостаточность, бактериальные инфекции, возбудители, антибиотикорезистентность.

Bacterial Infection in COPD Patients with Acute Respiratory Failure

S.N. Avdeev¹, A.G. Shanina², A.G. Chuchalin¹¹ Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia² City hospital № 57, Moscow, Russia

To study the microbial and susceptibility patterns in COPD patients with acute respiratory failure (ARF) we performed a prospective cohort study in patients with ARF admitted to our acute care hospital. Quantitative cultures of expectorated sputum or bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were performed. Patients with pneumonia and other causes of ARF were analyzed separately

and were excluded from the study. One hundred seven COPD patients were included (92 males, age= 66 ± 8 years; APACHE II score= 19 ± 6 ; $pH = 7.27 \pm 0.07$; $PaCO_2 = 61 \pm 15$ mm Hg; $PaO_2 = 49 \pm 9$ mm Hg), 70 patients received noninvasive ventilation and 18 patients – mechanical ventilation. Sputum or BALF culture diagnosed bacteria-related exacerbation in 73 (68%) of participating COPD patients. The most frequently isolated pathogens were *Pseudomonas* spp. (29%), *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* (20%), *Streptococcus pneumoniae* (14%). 90% of *S. pneumoniae* strains were sensitive to penicillin; *Pseudomonas* species revealed multiresistance in 19%.

Контактный адрес:

Сергей Николаевич Авдеев

Тел.: (095) 465 83 93

Эл. почта: serg_avdeev@list.ru

Multivariate logistic regression analysis showed that the only factor independently associated with isolation of *Pseudomonas* spp. was the frequency of hospitalizations – more than 4 times (OR=4.04, 95% CI=1.20–13.56, p=0.024).

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в современном обществе. ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции [1]. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации пациентов [2]. Развитие обострений является характерным для ХОБЛ, причем их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Последствиями частых обострений у больных ХОБЛ являются снижение качества жизни [3], и, возможно, более быстрое прогрессирование самого заболевания [4]. Более того, тяжелое обострение, приводящее к *острой дыхательной недостаточности* (ОДН), является основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ [5].

Бактериальная инфекция считается ведущей причиной обострений ХОБЛ [6]. По совокупным данным многих исследований, бактериальные патогены выявляются у 50–60% больных с обострением ХОБЛ. Это чаще всего *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [7]. Однако в большинство работ, посвященных изучению бактериальных причин обострения ХОБЛ, были включены больные с относительно легкими обострениями ХОБЛ, обычно не требующими госпитализации в стационар [8–11]. В то же время, лишь в небольшом числе исследований изучалась роль бактериальной инфекции у больных ХОБЛ с тяжелыми обострениями [12, 13]. В генезе тяжелых обострений ХОБЛ значительно возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* [12–14].

Как правило, при обострении ХОБЛ начальная антимикробная терапия назначается на эмпирической основе, так как первые результаты микробиологических исследований получают лишь через 24–48 ч от забора материала. Поэтому эмпирическая терапия обострения ХОБЛ должна быть основана на локальных эпидемиологических данных о структуре возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам. Такая информация особенно важна при ведении больных с тяжелыми

Key words: COPD, exacerbation, acute respiratory failure, bacterial infections, pathogens, antimicrobial resistance.

обострениями ХОБЛ, приводящими к ОДН, так как своевременная адекватная антимикробная терапия у таких пациентов позволяет улучшить прогноз [15].

Целью настоящего исследования было изучение спектра бактериальных возбудителей у больных ХОБЛ с ОДН и их чувствительности к антибиотикам.

Материалы и методы исследования

Пациенты. В исследование были включены больные ХОБЛ, диагноз у которых был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами [1]. Все пациенты отвечали 2 и более критериям обострения ХОБЛ по N.R. Anthonisen: усиление одышки, увеличение количества мокроты, увеличение объема отделяемой гнойной мокроты [8] и соответствовали следующим критериям: возраст >45 лет; длительность курения в анамнезе >20 пачек/лет; объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) <50% от должных значений. Кроме того, все больные соответствовали критериям ОДН при наличии 3 из 5 признаков: 1) PaO₂ <60 мм рт.ст. (при дыхании воздухом комнаты, т.е. FiO₂ = 0,21); 2) pH <7,35; 3) PaCO₂ >45 мм рт.ст.; 4) частота дыхания в покое >25/мин; 5) признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс).

Из исследования исключались больные с пневмонией, с другими причинами ОДН, не связанными с бронхиальной инфекцией (дисфункция левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, пневмоторакс и др). Также исключались пациенты с бронхиальной астмой, диффузными бронхоэктазами, пороками развития легких, диффузными паренхиматозными заболеваниями легких, внелегочными инфекциями, злокачественными опухолями, нарушением мозгового кровообращения.

Протокол исследования. Исследование было открытым проспективным и выполнялось на базе отделений пульмонологии и интенсивной терапии одного из стационаров Москвы. У больных ХОБЛ, отвечавших критериям включения, в первые сутки госпитализации проводилось бактериологическое исследование бронхиального секрета. Также у всех

пациентов оценивались демографические показатели, стаж курения, индекс массы тела (ИМТ), симптомы и физикальные признаки, общая тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II, функция внешнего дыхания (в стабильный период ХОБЛ, до обострения по результатам документации или после обострения), данные рентгенографии грудной клетки, общего и биохимического анализа крови, сопутствующие заболевания, предшествующая терапия, проведение курсов терапии системными стероидами, число госпитализаций в течение последнего года. У ряда больных, при наличии факторов высокого риска и характерной клинической картины ТЭЛА или дисфункции левого желудочка, проводились дополнительные исследования (эхокардиография с доплеровским исследованием, перфузионная сцинтиграфия легких, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, ангиопульмонография).

Микробиологическое исследование. Материалом для бактериологического исследования служила спонтанно экспекторированная мокрота или жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), полученная при проведении фибробронхоскопии. Образцы собирались в стерильные чашки и направлялись в микробиологическую лабораторию в течение 1 ч после их получения. Производилась окраска мокроты по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям Murrey–Washington : <10 эпителиальных клеток и >25 лейкоцитов в поле зрения ($\times 100$), исследовали культуральным методом [16]. Материал высевали на твердые питательные среды (кровяной агар, среда Эндо, шоколадный агар, среда Сабуро) и культивировали в течение 18–24 ч при температуре 36–37 °С. Среди выделенных микроорганизмов рассматривались только потенциальные бактериальные возбудители; к сомнительным возбудителям относили: зеленящие стрептококки, *Neisseria* spp., *Corynebacterium* spp., *Candida* spp., *Enterococcus* spp., коагулазонегативные стафилококки [17].

Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующих единиц (КОЕ) $>10^6$ /мл для мокроты [18] и $>10^4$ /мл – для БАЛ [17]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом согласно рекомендациям NCCLS [19].

Статистический анализ. Все численные данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение (СО). Анализ влияния различных факторов на вероятность событий проводили при помощи метода логистической регрессии: сначала

выполнялся однофакторный анализ, а затем многофакторный (в него включались только параметры с $p < 0,05$ по данным однофакторного анализа). Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ «NCSS 2000 and PASS 2000, v. 2.0, Jerry Hintze®».

Результаты исследования

Характеристика больных. За период с 2000 по 2003 гг. в исследование было включено 208 госпитализированных больных с обострением ХОБЛ, которые соответствовали критериям ОДН. Однако у значительной части больных ОДН была вызвана пневмонией – 32 (15%) больных, дисфункцией левого желудочка – 21 (10%), ТЭЛА – 15 (8%), другими причинами (пневмоторакс, прием седативных препаратов, аспирация, оперативное вмешательство) – 68 (33%) больных, в связи с чем они были исключены из дальнейшего анализа.

В группу больных ХОБЛ с ОДН, вызванной бронхиальной инфекцией, было включено 107 пациентов: 92 мужчин и 15 женщин, средний возраст составил $66,4 \pm 8,1$ года (табл. 1). Эти пациенты, в основном, имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) – $22,7 \pm 1,8$ кг/м² и имели большое число сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, алкоголизм и др.).

Почти все обследуемые пациенты имели классические клинические признаки обострения ХОБЛ: кашель (89%), диспноэ (93%), продукция гнойной мокроты (91%). Лихорадка $>37,5$ °С была отмечена у 55% больных, внезапное начало обострения (развитие картины обострения менее чем за 1 сутки) – у 52% больных.

О тяжести обострения ХОБЛ свидетельствовали высокий балл по шкале АРАСНЕ II (в среднем 19 баллов), выраженность тахипноэ (26 ± 4 мин⁻¹), тахикардии (108 ± 11 мин⁻¹), гипоксемии, гиперкапнии и респираторного ацидоза (см. табл. 1). Больные имели тяжелую стадию ХОБЛ в период стабильного течения заболевания (информация о функциональных показателях была получена у 70% пациентов).

Длительность госпитализации больных ХОБЛ с ОДН составила $24,3 \pm 5,4$ сут. Инвазивная респираторная поддержка проводилась у 18 (17%) пациентов, неинвазивная вентиляция легких – у 70 (65%). Такие тяжелые осложнения, как септический шок, наблюдались у 7 (7%), а полиорганная недостаточность – у 9 (8%) больных. Госпитальная летальность больных ХОБЛ с ОДН составила 9% (умерли 10 пациентов).

Спектр возбудителей. Потенциальные бактериальные возбудители были выделены у 73 (68%)

Таблица 1. Демографические, функциональные и лабораторные показатели больных ХОБЛ с ОДН (n=107)

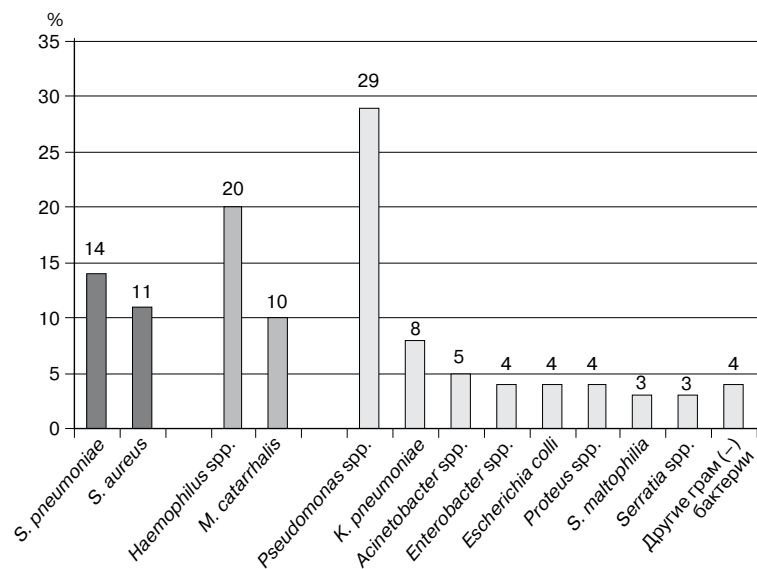
Показатель	Среднее ± СО
Возраст, лет	66,4±8,1
Пол: м/ж	92/15
Стаж курения, пачек/лет	50±19
ИМТ, кг/м ²	22,7 ±1,8
АРАСНЕ II, баллы	19±6
Число обострений в год	4,4±1,9
Повторные курсы системных стероидов	57 (53)
ОФВ ₁ , л	0,76±0,30
ФЖЕЛ, л	1,67±0,52
РаО ₂ , мм рт.ст.	49,3±9,1
РаСО ₂ , мм рт.ст.	60,8±15,1
рН	7,27±0,07
Гемоглобин, г/дл	13,9±2,0
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л	10,2±4,4
Сопутствующие заболевания	Количество больных
Ишемическая болезнь сердца	36 (33,6)
Сахарный диабет	11 (10,2)
Алкоголизм	8 (7,5)
Локальные бронхоэктазы	11 (10,2)

больных с обострением ХОБЛ. В большинстве случаев микроорганизмы были изолированы при посеве экспекторированной мокроты, в 12 случаях – при посеве БАЛ. Доминирующим микроорганизмом у больных ХОБЛ являлась *P. aeruginosa* и другие

виды *Pseudomonas* (всего 29%). Второе место занимали *H. influenzae* и *H. parainfluenzae* (всего 20%), далее следовали *S. pneumoniae* (14%), *Staphylococcus aureus* (11%), *M. catarrhalis* (10%), *Klebsiella pneumoniae* (8%), еще реже встречались другие энтеробактерии, включая *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* и др. (см. рисунок).

Ассоциации микроорганизмов были выявлены в 12 (16%) образцах (табл. 2). У 10 больных из полученного материала были выделены по 2 возбудителя, у 2 пациентов – по 3 микроорганизма.

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам. Спектр чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам представлен в табл. 3. Обращает на себя внимание достаточно хорошая чувствительность *S. pneumoniae* к ампициллину (90%) и эритромицину (90%), а также чувствительность всех пневмококков к цефалоспорином III поколения и имипенему. Все штаммы *Haemophilus spp.* были чувствительны к ципрофлоксацину, имипенему и цефтазидиму при резистентности к ампициллину



Бактериальные возбудители при ОДН у больных ХОБЛ

Таблица 2. Состав ассоциаций бактериальных возбудителей у больных ХОБЛ с ОДН

Образец	Доминирующий микроорганизм	Микроорганизмы-ассоцианты
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>
4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
6	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
7	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
8	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
9	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
11	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i> spp. + <i>Haemophilus influenzae</i>

Таблица 3. Распределение наиболее часто высеваемых микроорганизмов по степени чувствительности к антибиотикам

Антибиотики	Степень чувствительности	<i>S. pneumoniae</i> (n=10)	<i>Haemophilus</i> spp. (n=15)	<i>M. catarrhalis</i> (n=7)	<i>Pseudomonas</i> spp. (n=21)
Ампициллин	Ч	9	11	0	0
	УР	1	2	0	0
	Р	0	2	7	21
Эритромицин	Ч	9	2	4	0
	УР	0	2	1	0
	Р	1	11	2	21
Цефотаксим	Ч	10	14	7	13
	УР	0	1	0	5
	Р	0	0	0	3
Цефтазидим	Ч	10	15	7	15
	УР	0	0	0	2
	Р	0	0	0	4
Амикацин	Ч	0	12	7	16
	УР	0	2	0	2
	Р	10	1	0	3
Ципрофлоксацин	Ч	8	15	7	17
	УР	1	0	0	2
	Р	1	0	0	2
Имипенем	Ч	10	15	7	17
	УР	0	0	0	2
	Р	0	0	0	2

Примечание: Ч – чувствительный; УР – умеренно-резистентный; Р – резистентный.

27% штаммов. Все штаммы *M. catarrhalis* были резистентны к ампициллину, однако высокочувствительны к ципрофлоксацину, цефалоспорином III поколения, аминогликозидам и имипенему. В отношении *Pseudomonas* spp. наибольшую активность проявляли имипенем (81%) и ципрофлоксацин (81%).

Факторы риска инфекции *Pseudomonas* spp.
С учетом особой роли *Pseudomonas* spp. при развитии обострений ХОБЛ (необходимость специфической и длительной антимикробной терапии), мы провели анализ возможных связей риска развития данной инфекции с функциональными, демогра-

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с инфекцией *Pseudomonas* spp. (одно- и многофакторный анализ) у больных ХОБЛ с ОДН

Фактор	КР	СО	ОШ	95% ДИ	p
Унивариантный анализ					
Число госпитализаций >4 в год	1,696	0,588	5,455	1,723–7,267	0,004
Курсы системных стероидов	1,471	0,577	4,352	1,403–13,494	0,011
ИМТ <21 кг/м ²	1,036	0,576	2,817	0,910–8,714	0,072
Мультивариантный анализ					
Число госпитализаций >4 в год	1,396	0,618	4,038	1,203–13,559	0,024
Курсы системных стероидов	1,098	0,618	2,999	0,893–10,067	0,075

Примечание: КР – коэффициент регрессии, СО – средняя ошибка коэффициента регрессии, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

фическими (возраст, стаж курения, ИМТ) и клиническими показателями больных (число обострений в год, повторные курсы системных стероидов, повторные курсы терапии антибиотиками, наличие установленных локальных бронхоэктазов).

По данным однофакторного анализа логистической регрессионной модели, лишь два показателя оказались статистически значимыми предикторами инфекции *Pseudomonas* spp. у больных ХОБЛ с ОДН (табл. 4): число госпитализаций >4 раз в год ($p=0,004$) и повторные курсы системных стероидов ($p=0,011$). Больные со снижением ИМТ <21 кг/м² имели тенденцию к более частому развитию данной инфекции ($p=0,072$). В многофакторной модели логистического регрессионного анализа только 1 фактор был значимым независимым предиктором инфекции *Pseudomonas* spp.: число госпитализаций >4 раз в год ($p=0,024$).

Обсуждение результатов исследования

Наше исследование показало, что у большинства больных с обострением ХОБЛ, удовлетворяющих критериям Anthonisen [8] и критериям ОДН, потенциальные бактериальные возбудители выявляются в 68% случаев всех обострений. Ведущее место среди возбудителей занимает *Pseudomonas* spp. (29%), затем следуют *Haemophilus* spp. (20%) и *S. pneumoniae* (14%). На долю энтеробактерий и *Pseudomonas* spp. приходилось 64% всех микроорганизмов, выделенных у больных ХОБЛ с ОДН. Таким образом, наши данные подтверждают выводы предшествующих работ о высокой частоте инфекций, обусловленных представителями *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp., среди пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ. По данным исследований, представленных в таблице 5, доля инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae* и

Pseudomonas spp., у больных с тяжелым обострением ХОБЛ составляла от 20 до 64% [12–14, 18, 20].

Высокая доля инфекций, обусловленных *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp., у больных ХОБЛ с ОДН, выявленная в нашем исследовании, подтверждает данные некоторых работ о связи функциональных изменений легких с определенными видами микроорганизмов, вызывающими инфекционное обострение ХОБЛ.

Elleg и соавт. изучали клиническую и микробиологическую картину у 211 больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ [14]. Данное исследование выявило среди возбудителей обострения ХОБЛ очень высокую частоту грамотрицательных микроорганизмов (*Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp.): на их долю пришлось 48% всех этиологических причин бактериального обострения ХОБЛ. Наиболее важным результатом исследования явилось выявление связи между повышением доли грамотрицательных микроорганизмов и нарастанием тяжести обструктивных нарушений: их частота обнаружения в мокроте у больных с ОФВ₁ >50%, 35–50% и <35% составила соответственно 30%, 40% и 64%.

Инфекция, обусловленная *Pseudomonas* spp., заслуживает самого пристального внимания, так как требует специфической и длительной антимикробной терапии. По данным исследований, посвященных проблемам различных респираторных инфекций (обострение ХОБЛ, нозокомиальная пневмония, бронхоэктатическая болезнь), высокий риск возникновения псевдомонадной инфекции может быть связан с низкими функциональными легочными показателями [21], частотой проведения курсов антимикробной терапии [22], терапией системными стероидами [14], низким питательным статусом больных [23] и наличием бронхоэктазов [24].

Таблица 5. Бактериальные возбудители тяжелых обострений ХОБЛ у госпитализированных больных

Показатель	Fagon, et al., 1990, Франция [12]	Soler, et al., 1998, Испания [13]	Eller, et al., 1998, Германия [14]	Miravittles, et al., 1999, Испания [18]	Groenewegen, Wouters, 2003, Голландия [20]
Общее число больных	54	50	211	148	171
Диагностический материал	ЗЩБ	ЗЩБ, ТБА, БАЛ	Мокрота	Мокрота	Мокрота
Положительные культуры, %	50	68	53	61	50
Особенности больных	ОРИТ ИВЛ	ОРИТ ИВЛ	Госп.	Госп.	Госп.
ОФВ ₁	НД	32±14%	43±24%	42%	35±13%
Группа 1	11 (41%)	4 (12%)	34 (30%)	9 (10%)	24 (28%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (26%)	4 (12%)	19 (17%)	9 (10%)	24 (28%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (15%)		15 (13%)		
Группа 2	20 (74%)	15 (44%)	24 (21%)	28 (31%)	43 (51%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (22%)	11 (32%)	16 (14%)	20 (22%)	38 (45%)
<i>H. parainfluenzae</i>	11 (41%)				
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (11%)	4 (12%)	8 (7%)	8 (9%)	5 (6%)
Группа 3	8 (30%)	15 (44%)	54 (48%)	21 (23%)	17 (20%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (11%)		14 (13%)	14 (15%)	13 (15%)
<i>Pseudomonas</i> spp.		9 (26%)	3 (3%)		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		2 (6%)	5 (5%)		
<i>Serratia marcescens</i>		1 (3%)	10 (9%)	1 (9%)	
<i>Enterobacter</i> spp.		2 (6%)	4 (4%)		
<i>Escherichia coli</i>			5 (5%)	1 (1%)	
<i>Proteus</i> spp.		1 (3%)	5 (5%)	4 (4%)	
<i>Citrobacter</i> spp.			1 (1%)	1 (9%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			7 (6%)		4 (5%)
<i>Acinetobacter</i> spp.					
Другие грам(-) палочки	5 (19%)				

Примечание: ЗЩБ – защищенная щеточная биопсия; ТБА – трансбронхиальный аспират; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; Госп. – госпитализированные больные; ОРИТ – больные, находившиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких, НД – нет данных.

По данным логистической регрессионной модели, в нашем исследовании единственным значимым независимым предиктором синегнойной инфекции оказалось число госпитализаций больных >4 раз в год ($p=0,024$). Фактор, имевший значение по данным одновариантной модели – повторные курсы системных стероидов, утратил свою силу в многовариантной модели, что можно объяснить высокой корреляцией между числом курсов стероидов и числом госпитализаций, в то же время оценка числа госпитализаций более точна, и этот показатель лучше подходит для оценки степени риска.

Доля положительных культур потенциальных бактериальных возбудителей у больных ХОБЛ в нашем исследовании (68%) сравнима с данными других авторов (50–68%), изучавших тяжелые

обострения ХОБЛ [12–14, 18, 20], и более высокая, по сравнению с данными, полученными в исследованиях нетяжелых обострений ХОБЛ [8–11]. Наиболее вероятным объяснением нам представляется эффект селекции больных: в наше исследование не вошли больные ХОБЛ с ОДН неинфекционного генеза (дисфункция левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии и др.); кроме того, продукция гнойной мокроты у наших больных наблюдалась в 91% случаев. По данным исследования Stockley и соавт. [25], у пациентов с обострением ХОБЛ, имеющих гнойную мокроту, положительные бактериальные культуры обнаруживаются в 84% случаев.

Поиск этиологического агента обострения ХОБЛ в бронхиальном секрете при помощи куль-

туральных методов представляет определенные проблемы. С учетом того, что у большинства больных ХОБЛ даже в период стабильного течения заболевания доказано присутствие микроорганизмов в дыхательных путях (колонизация) [9, 17], сам по себе факт обнаружения бактерий в бронхиальном секрете еще не служит доказательством бронхиальной инфекции. Лишь свидетельство увеличения «бактериальной нагрузки» в дистальных дыхательных путях является признаком острого инфекционного процесса [9]. Еще одной проблемой метода исследования мокроты является орофарингеальная контаминация. Преодолеть данную проблему позволяет метод *защищенной щеточной биопсии* (ЗЩБ), при котором образец секрета из дистальных дыхательных путей не имеет контакта с орофарингеальным секретом, что препятствует контаминации материала микроорганизмами верхних дыхательных путей [26]. Однако, несмотря на некоторые преимущества метода ЗЩБ, его использование в рутинной клинической практике довольно дорого и обременительно. Мы использовали наиболее простой и доступный метод – посев экспекторированной мокроты (реже БАЛ), следуя при этом жестким критериям, направленным на получение наиболее достоверного результата: соблюдение критериев Murrey-Washington [16] и выбор диагностически значимых концентраций бактерий $>10^6$ КОЕ/мл. Недавно Soler и соавт. [27] показали хорошую сопоставимость результатов, полученных методом ЗЩБ и при исследовании экспекторированной мокроты у больных с обострением ХОБЛ. Таким образом, посев мокроты по-прежнему является адекватным инструментом для оценки инфекции дыхательных путей [27].

Также ограничением нашего исследования является отсутствие этиологического поиска вирусной инфекции и атипичных микроорганизмов. Seemungal и соавт. [28] в течение 2 лет проводили наблюдение за 89 больными ХОБЛ и обнаружили, что вирусные инфекции являлись причиной обострения ХОБЛ в 30% случаев (риновирусы – 27%, вирусы гриппа – 3%). В некоторых регионах мира определенную роль в генезе обострения ХОБЛ играют *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* – до 22% в Турции [29] и *Legionella* spp. – до 17% в Израиле [30]. Однако идентификация вирусов и атипичных микроорганизмов основана чаще всего на серологических методах, которые требуют взятия парных сывороток с интервалом не менее 2 нед, поэтому информация, получаемая с их помощью, имеет лишь эпидемиологическое значение и редко оказывает влияние на тактику антимикробной терапии. Не исключено, что вирусы и атипичные мик-

роорганизмы явились причиной обострения ХОБЛ у тех наших больных, у которых по данным посева мокроты или БАЛ не были выделены потенциально патогенные микроорганизмы.

На протяжении последних лет во всем мире наблюдается стремительный рост резистентности респираторных возбудителей к антибактериальным препаратам. Для некоторых патогенов ситуация резистентности к антибиотикам является сходной во всем мире. Так, например, практически все штаммы *M. catarrhalis* являются продуцентами β -лактамаз, а атипичные микроорганизмы практически не имеют проблем с развитием приобретенной устойчивости к антибиотикам. Однако для *S. pneumoniae* и *H. influenzae* количество резистентных штаммов значительно варьирует как между странами, так и между регионами одной страны [31], в связи с чем необходимо иметь данные о локальной устойчивости штаммов, и такие сведения должны постоянно обновляться. Для *H. influenzae* доля штаммов, продуцирующих β -лактамазы, колеблется от 10 до 40%, что приводит к тому, что в одних странах выбор амоксициллина является обоснованным, в то время как в других препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат [32]. По данным, полученным при исследовании в России, для *H. influenzae* число ампициллино-резистентных штаммов не превышает 2,5% [33], однако в нашем исследовании были получены менее обнадеживающие данные: резистентными к ампициллину среди изученных штаммов оказались 27% штаммов.

Значительно увеличилась доля респираторных инфекций, вызываемых штаммами *S. pneumoniae*, устойчивыми к пенициллину и другим антибиотикам (полирезистентные штаммы). По данным European Antimicrobial Resistance Surveillance System, частота инфекций, вызванных резистентными штаммами, является наибольшей в Испании и Греции – более 30%, в Бельгии, Польше, Венгрии и Словении – 10–29%, а в Германии, Австрии, Голландии и Болгарии наименьшей – менее 3% [34]. Проблема устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам в России явилась предметом изучения многоцентрового исследования «ПеГАС-1»: устойчивые к пенициллину штаммы пневмококков были выявлены в 9% случаев (умеренно резистентные – 7% и высокорезистентные – 2%) [35], однако следует учесть, что резистентность штаммов значительно варьирует в каждом регионе. По данным нашего центра, подавляющее большинство штаммов *S. pneumoniae* у больных с обострением ХОБЛ сохраняют свою чувствительность к ампициллину (90%) и эритромицину (90%).

Значительную проблему представляет резистентность *P. aeruginosa*. По данным исследования, проведенного в Москве, устойчивыми среди госпитальных штаммов синегнойной палочки к цефтазидиму были 55% штаммов, к цефепиму – 47%, к ципрофлоксацину – 45%, к имипенему – 12% [36]. Результаты нашего исследования несколько отличаются от приведенных данных, возможно в связи с изучением другой популяции *P. aeruginosa* – внебольничных респираторных штаммов: устойчивыми к цефтазидиму среди *Pseudomonas* spp. были 29%, к амикацину – 24%, к имипенему – 19%, к ципрофлоксацину – 19%, т.е. перспектива дальнейшего использования данных антибиотиков при тяжелом обострении ХОБЛ выглядит более благополучно.

Таким образом, на основании полученных нами данных о спектре бактериальных возбудителей,

уровне их резистентности к антибиотикам и с учетом довольно плохого прогноза у данной категории пациентов можно рекомендовать назначение antimicrobных препаратов всем больным ХОБЛ с ОДН, причем наиболее обоснованным является выбор препаратов, активных в отношении энтеробактерий, в т.ч. фторхинолонов с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин), а также цефалоспоринов III и IV поколений с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим) или же комбинации цефотаксима или цефтриаксона с аминогликозидами. Для терапии синегнойной инфекции также возможно использование некоторых новых фторхинолонов, например, левофлоксацина, который в дозе 750 мг в сутки обладает достаточной активностью в отношении синегнойной палочки [37].

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1-100. The 2003 report is available on www.goldcopd.com.
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 21(Suppl. 41): S46-S53.
3. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A., et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 151:1418-22.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-52.
5. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J., et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:43-7.
6. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108 (Suppl. 3): S43-S52.
7. Ewig S., Rodriguez-Roisin R., Torres A. Indications for and choice of antibiotics in COPD. In: Similowski T, Whitelaw WA, Derenne J-P. (Eds.). *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker Inc, 2002: 427-449.
8. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W., et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
9. Monso E., Ruiz J., Rosell A., et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1316-20.
10. Adams S., Melo J., Luther M., et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; 117:1345-52.
11. Leeper K.V., Jones A.M., Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1997; 112:21.
12. Fagon J.-Y., Chastre J., Trouillet J.-L., et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142:1004-8.
13. Soler N., Torres A., Ewig S., et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-505.
14. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M.S., et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113:1542-8.
15. Noura S., Marghli S., Belghith M., et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:2020-5.
16. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:339-44.
17. Cabello H., Torres A., Celis R., et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10:1137-44.
18. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116:40-6.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility

- testing (Vol. 17). Philadelphia, PA: NCCLS, 1997; 1: M57- M100.
20. Groenewegen K.H., Wouters E.F. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med* 2003; 97:770-7.
 21. Evans S.A., Turner S.M., Bosch B.J., et al. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996; 9:1601-4.
 22. Vincent J.L. Microbial resistance lessons from the EPIC study. *Intensive Care Med* 2000; 26:S3-S8.
 23. Niederman M.S., Mantovani R., Schoch P., et al. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients. The role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989; 95:947-52.
 24. Pang J.A., Cheng A., Chan H.S., et al. The bacteriology of bronchiectasis in Hong Kong investigated by protected catheter brush and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:14-7.
 25. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-45.
 26. Wimberley N., Faling J., Barlett J.G. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:337-43.
 27. Soler N., Torres A., Celis R., et al. Bronchial microbial patterns in non-severe exacerbations of COPD: a bronchoscopic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 161:A307.
 28. Seemungal T.A.R., Harper-Owen R., Bhowmik A., et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 16:677-83.
 29. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B., et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:349-53.
 30. Lieberman D., Lieberman D., Shmarkov O., et al. Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2002; 19:392-7.
 31. Hoban D., Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catharralis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. 1):S49-S59.
 32. Felmingham D., Gruneberg R.N., and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:191-203.
 33. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. Available on <http://www.antibiotic.ru/index.php>.
 34. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Database is available on www.earss.rivm.nl/PAGINA/interweb-site/home_earss.html.
 35. Козлов П.С., Кречикова О.И., Сивая О.В., и соавт. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002; 4:267-77.
 36. Страчунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние антибиотикорезистентности в России. В кн.: Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Москва: РЦ «Фармединфо»; 2000: 7-11.
 37. Bonfiglio G. Is levofloxacin as active as ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*? *Chemotherapy* 2001; 47:239-42.

УДК 616.5-002.3

Пиодермии в амбулаторной практике

Ю.А. Белькова

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику антибактериальных препаратов, пиодермии остаются важной проблемой современной медицины. В экономически развитых странах инфекции кожи и мягких тканей, в том числе пиодермии, составляют $1/3$ всех инфекционных заболеваний. В последние годы особую озабоченность вызывает рост антибиотикорезистентности основных возбудителей пиодермий – *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus*

pyogenes, что во многом обусловлено нерациональным и бесконтрольным применением антимикробных препаратов. При общем обсуждении вопросов эпидемиологии пиодермий в амбулаторных условиях подробно рассматриваются проблемы этиологии и лечения инфекций данной группы.

Ключевые слова: пиодермия, инфекции кожи, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

Pyoderma in Outpatients

Yu.A. Belkova

Smolensk State Medical Academy

Despite the wide use of antimicrobials pyoderma remains one of the important problems of modern medicine. Patients with skin and soft tissue infections, including pyoderma, come to $1/3$ of all patients with infectious diseases in economically developed countries. The increase of resistance of the most common pathogens – *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*,

to a wide range of antimicrobials due to their inappropriate and uncontrolled use is of great concern.

Common aspects of epidemiology are listed in review, etiology and treatment of pyoderma in outpatient settings are presented in detail.

Key words: pyoderma, skin infection, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

Введение

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику антибактериальных препаратов, пиодермии остаются важной проблемой современной медицины [1–4]. В экономически развитых странах инфекции кожи и мягких тканей, в том числе пиодермии, составляют $1/3$ всех инфекцион-

ных заболеваний [5]. Данная патология относится к числу наиболее частых причин обращения к врачу [1, 6].

По мнению целого ряда авторов, пиодермии занимают первое место среди дерматологических заболеваний [2, 3, 7], однако сведения об их распространенности варьируют в значительных пределах. Так, по данным О.Л. Ивановой гнойничковые инфекции кожи составляют 30–40% всей дерматологической патологии у лиц трудоспособного возраста, у военнослужащих этот показатель достигает 60% [7]. Согласно сведениям, приводимым другими

Контактный адрес:
Юлия Андреевна Белькова
Эл. почта: belkova@antibiotic.ru

Таблица 1. Основные бактериальные инфекции кожи и их возбудители [11, 12].

Тип инфекции	Этиологический агент
<i>Первичная инфекция:</i>	
импетиго	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes</i>
фолликулит	<i>S. aureus, Candida spp., Pseudomonas aeruginosa</i>
паронихия	<i>S. aureus, S. pyogenes, Candida spp., P. aeruginosa</i>
фурункул/карбункул	<i>S. aureus</i>
гидраденит	<i>S. aureus</i>
эктима	<i>S. pyogenes</i>
рожистое воспаление	<i>S. pyogenes</i>
шанкриформные повреждения	<i>Treponema pallidum, Haemophilus ducrei, Sporothrix spp., Bacillus anthracis, Francisella tularensis, Mycobacterium ulcerans, Mycobacterium marinum</i>
мембранозные язвы	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Вторичная инфекция на фоне:</i>	
травматических повреждений	<i>S. aureus, S. pyogenes, Corynebacterium diphtheriae, Pausterella multocida</i>
ожогов	<i>P. aeruginosa, Enterobacteriaceae, Streptococcus spp., S. aureus, Candida spp.</i>
аллергического дерматита	<i>S. aureus, S. pyogenes</i>

авторами, удельный вес пиодермий среди дерматологической патологии варьирует от 17 до 60% [3, 8].

Хотя широкая распространенность пиодермий не вызывает сомнений, четкие и достоверные данные об их частоте и структуре в амбулаторных условиях отсутствуют, так как систематического изучения данной проблемы не проводилось. Одной из причин недостаточного внимания к данной группе инфекций является относительная легкость их течения и склонность к самоизлечению в большинстве случаев.

Тем не менее, только при поверхностных нераспространенных поражениях терапия пиодермий может быть ограничена местным применением антисептиков. Во всех прочих случаях требуется проведение антибактериальной терапии, местной и/или системной. Поскольку выделение возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам не всегда является доступным и рентабельным, на практике терапия данной группы инфекций, как правило, проводится эмпирически, что не всегда приводит к желаемому терапевтическому результату.

В последние годы особую озабоченность вызывает рост резистентности основных возбудителей пиодермий к целому ряду антибактериальных препаратов, что во многом обусловлено их нерациональным и бесконтрольным применением. Между тем, данные о чувствительности основных возбудителей пиодермий в амбулаторных условиях крайне ограничены, а официальных рекомендаций по

терапии данной группы инфекций в нашей стране не существует.

Общая характеристика и классификация пиодермий

Инфекции кожи, сопровождающиеся нагноением, известны и описаны в литературе с давних пор, однако выделение их в единую группу произошло только в конце XIX века. Один из терминов для их обозначения – «пиодермиты» (*pyon* – гной, *derma* – кожа) был введен в 1891 г. [9] французским ученым Н. Leloir. В настоящее время для обозначения данной группы инфекций чаще используется термин «пиодермии».

За рубежом пиодермии обычно относят к обширной группе *инфекций кожи и мягких тканей* (ИКМТ), включающей помимо инфекций кожи и ее придаточных образований инфекции подкожно-жировой клетчатки и нижележащих тканей [10].

Все пиодермии в зависимости от природы их возникновения подразделяются на первичные, развившиеся на неизменной коже, и вторичные, развившиеся на фоне повреждений кожи, а также осложняющие течение какой-либо дерматологической патологии (аллергический дерматит, псориаз, чесотка и т. п.) (табл. 1).

В отечественной дерматологии принята классификация первичных пиодермий, предложенная J. Jadasson еще в 1934 г., с некоторыми изменениями и дополнениями, построенная по этиологическому принципу (табл. 2).

Таблица 2. Классификация первичных гнойничковых инфекций кожи [4, 13]

I. Стафилодермии		
Связанные с сально-волосными фолликулами	Связанные с потовыми железами	Не связанные с придатками кожи
1. Остиофолликулит: – одиночный, – множественный (стафилококковое импетиго). 2. Вульгарный сикоз. 3. Фолликулит: – поверхностный, – глубокий; 4. Фурункул. 5. Карбункул.	1. Везикулопустулез (стафилококковый перипорит). 2. Псевдофурункулез Фингера (множественные абсцессы грудных детей). 3. Гидраденит.	1. Буллезное импетиго новорожденных. 2. Эпидемическая пузырчатка новорожденных. 3. Эксфолиативный дерматит Риттера.
II. Стрептодермии		
Поверхностные	Глубокие	
1. Стрептококковое импетиго: – кольцевидное, – буллезное, – щелевидное, – белый лишай (простой лишай), – поверхностный панариций (турниоль), – стрептококковая опрелость, – сифилоподобное папулезное импетиго детей. 2. Хроническая поверхностная диффузная стрептодермия.	1. Эктима: – вульгарная, – проникающая. 2. Рупия.	
III. Смешанные стрепто-стафилококковые инфекции		
1. Вульгарное импетиго (стрепто-стафилококковое импетиго). 2. Хроническая вегетирующая (язвенно-вегетирующая) пиодермия. 3. Шанкриформная пиодермия. 4. Пиогенная гранулема (ботриомиком). 5. Рожистое воспаление.		

Основным ее недостатком является подразделение всех инфекций кожи на три группы, что подразумевает в качестве возможных этиологических агентов двух возбудителей – *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, как в виде монокультуры, так и в ассоциации. На самом деле спектр возбудителей бактериальных инфекций кожи является более широким, что необходимо учитывать при проведении эмпирической антибактериальной терапии [14–16].

Помимо вышеперечисленного, пиодермии подразделяются на осложненные и неосложненные. Под осложненными понимают инфекции, течение которых усугубляется вовлечением в патологический процесс более глубоких слоев мягких тканей, что может приводить к необходимости хирургического вмешательства [17].

Пиодермии представляют собой достаточно разнородную по клинической картине группу заболеваний, приводящих к поражениям различной глубины, распространенности и степени тяжести. Общим признаком, характерным для всех инфекций, является наличие гнойного отделяемого и симптоматики локальной, а при тяжелом течении

и системной воспалительной реакции (рисунок). В большинстве случаев выявление конкретной нозологической формы не является вопросом первостепенной важности, поскольку выбор терапевтического подхода определяется преимущественно этиологией и степенью тяжести процесса при подтверждении наличия у пациента гнойной инфекции кожи.

Колонизация кожных покровов, ее этиологическая и диагностическая значимость

Основным источником инфекций кожи являются микроорганизмы, контаминирующие и колонизирующие ее поверхность. Так, показано, что колонизация кожных покровов аэробными микроорганизмами достигает 10^2 клеток на 1 см^2 на сухих участках и 10^7 клеток на 1 см^2 на влажных участках (область подмышечных впадин или межпальцевые промежутки стоп). Анаэробные микроорганизмы колонизируют преимущественно области, богатые сальными железами, достигая там плотности 10^4 – 10^7 на 1 см^2 . Данные микроорганизмы выявляются в протоках сальных желез и в волосных фоллику-



Критерии наличия инфекции кожи ([18] с сокращениями)

лах, тогда как протоки потовых желез, как правило, стерильны [19, 20].

Микробиоценоз нормальной кожи представлен резидентной и транзитной микрофлорой. Резидентная микрофлора кожи является стабильной и, размножаясь на колонизируемой поверхности, препятствует росту патогенных микроорганизмов. Однако в отдельных случаях представители резидентной микрофлоры могут стать причи-

ной возникновения физиологических нарушений структуры и функции кожи и даже заболеваний (табл. 3). Необходимо подчеркнуть тот факт, что такие представители резидентной микрофлоры кожи, как *S. epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды, нередко высеваемые из очагов пиодермии, являются контаминирующими микроорганизмами и не принимают участия в патологическом процессе [21].

Транзитная микрофлора присутствует на коже непостоянно, попадая туда из окружающей среды или со смежных поверхностей, например слизистых оболочек [22]. Одним из ее основных представителей является *S. aureus*. Колонизация данным микроорганизмом слизистой оболочки передней носоглотки повышает риск развития стафилококковых инфекций [23] и наблюдается у 20–50% взрослого населения [22]. В общей популяции приблизительно в 60% случаев носительство является транзитным, у 20% – длительным (1 год и более), примером чему служит случай колонизации в течение 40 месяцев [24]. Частота стафилококкового носительства выше среди медицинских работников, пациентов с сахарным диабетом I типа [25], иммунодефицитными состояниями [26], наркоманов [27], а также хирургических пациентов [28]. В течение непродолжительных периодов *S. aureus* может персистировать на поверхности кожных покровов, преимущественно в области складок [22]. Вероятность колонизации увеличивается при наличии заболеваний кожи аллергического генеза. Так, у

Таблица 3. Основные представители резидентной микрофлоры и вызываемые ими изменения кожных покровов [20]

Микроорганизмы	Изменения кожных покровов
Грамположительные кокки	
Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. cohnii</i> , <i>S. simulans</i> , <i>S. saprophyticus</i>)	–
<i>Micrococcus</i> spp. (<i>M. luteus</i> , <i>M. varians</i>)	–
<i>M. sedentarius</i>	Оспенный кератолит
<i>Peptococcus saccharolyticus</i>	–
Грамположительные палочки	
<i>Corinebacterium</i> spp. (<i>C. minutissimum</i>)	Эритразма, оспенный кератолит
<i>Brevibacterium</i> spp.	Неприятный запах ног
<i>Propionibacterium</i> spp. (<i>P. granulosum</i> , <i>P. avidum</i>)	–
<i>P. acnes</i>	Акне
Грамотрицательные палочки	
<i>Acinetobacter</i> spp.	–
Грибы	
<i>Pityrosporum orbiculare</i> (<i>P. ovale</i> или <i>Malassezia furfur</i>)	Отрубевидный лишай, себорейный дерматит

Таблица 4. Факторы риска развития ИКМТ, вызванных не типичными возбудителями [10]

Фактор риска	Возбудители
Диабет	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , анаэробы, энтеробактерии
Цирроз печени	<i>Campylobacter fetus</i> , <i>Vibrio vulnificus</i> , энтеробактерии
Нейтропения	<i>P. aeruginosa</i>
Укушенные раны	Микрофлора полости рта
Контакт с животными	<i>Campylobacter</i> spp.
Принятие горячих ванн	<i>P. aeruginosa</i>
Купание в открытых водоемах	<i>Aeromonas hydrophilia</i>
Купание в морской воде	<i>V. vulnificus</i> , <i>Mycobacterium marinum</i>
Применение наркотиков:	
внутривенно	Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>
подкожно	Анаэробы (<i>Eikenella corrodens</i>)

Таблица 5. Основные возбудители бактериальных инфекций кожи и мягких тканей*

Автор, ссылка	Страна и год проведения исследования	Микроорганизм	Частота выделения при ИКМТ, %
Jones M.E. et al. [1]	Франция, Германия, Италия, Испания, 2001 г.	<i>S. aureus</i>	18,8–29,2
		<i>Enterococcus</i> spp.	10,3–19,7
		<i>E. coli</i>	7,8–14,5
		<i>P. aeruginosa</i>	5,3–16,1
Jones M.E. et al. [1]	США, 2001 г.	<i>Enterococcus</i> spp.	24,9
		<i>S. aureus</i>	23,7
		<i>E. coli</i>	8,8
		<i>P. aeruginosa</i>	8,7
Tarshis G.A. et al. [36]	США, 2001 г.	<i>S. aureus</i>	47,7
		<i>S. pyogenes</i>	4,9
		<i>Acinetobacter lwoffii</i>	4,5
		<i>S. agalactiae</i>	3,6
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	2,9
		<i>P. aeruginosa</i>	2,9
		<i>S. aureus</i>	45,9
Rennie R.P. et al. [15]	США, Канада, 2000 г.	<i>P. aeruginosa</i>	10,8
		<i>Enterococcus</i> spp.	8,2
		<i>E. coli</i>	7,0
		<i>Enterobacter</i> spp.	5,8
		<i>Klebsiella</i> spp.	5,1
Sader H.S. et al. [16]	Латинская Америка, 1997–2000 гг.	<i>S. aureus</i>	32,8
		<i>E. coli</i>	13,1
		<i>P. aeruginosa</i>	11,9
		<i>Enterococcus</i> spp.	7,7
		<i>Klebsiella</i> spp.	5,8

Примечание: * штаммы выделены у амбулаторных и госпитализированных пациентов

больных нейродермитом колонизация пораженных участков *S. aureus* выявляется в 90% случаев [29].

Помимо *S. aureus* к транзитной микрофлоре кожи относятся такие микроорганизмы, как *Escherichia coli*, представители *Bacillus* spp. и грибы рода *Candida* [11, 22]. *S. pyogenes* может колонизировать слизистую гортани, однако быстро погибает

на поверхности неповрежденных кожных покровов. Возникновение стрептококковых инфекций кожи обычно происходит при наличии микротравм эпидермиса [30].

На поверхности кожных покровов всегда присутствуют микроорганизмы. Само по себе обнаружение бактерий на коже и даже в области раневой

Таблица 6. Основные факторы вирулентности *S. aureus* и их роль в патогенезе инфекций, вызванных данным микроорганизмом

Фактор вирулентности	Роль в патогенезе инфекции
Адгезия	
Коллаген связывающий белок [39]	Не экспрессируется большинством штаммов; медиатор бактериальной адгезии к коллагену; играет активную роль в патогенезе остеомиелита и септического артрита
Агглютинирующие факторы А и В [39–41]	Связывают фибриноген; агглютинирующий фактор А является медиатором <i>S. aureus</i> -индуцированной агрегации тромбоцитов и формирования фибриновых тромбов
Внеклеточный адгезивный белок/белок-аналог главного комплекса гистосовместимости [42]	Способствует адгезии бактерий в силу высокой аффинности к различным белкам организма, включая фибронектин, фибриноген, сиалопротеин костной ткани и тромбоспондин; участвует в регуляции воспалительного ответа посредством взаимодействия с внутриклеточными молекулами адгезии-1 (ICAM-1)
Эластин-связывающий белок [39, 43]	Принимает участие в бактериальной колонизации посредством связывания с эластином, присутствующим в ткани легких, кожи и стенках кровеносных сосудов
Фибронектин-связывающие белки [39]	Способствуют адгезии стафилококков посредством связывания с фибронектином, могут функционировать как фактор инвазии
Внутриклеточные адгезивные белки [44]	Участвуют в формировании биопленки, позволяя бактериям прикрепляться друг к другу, а также к тканям организма
Белки, содержащие серин-аспарагин [39]	Участвуют в бактериальной адгезии посредством связывания сиалопротеина костной ткани
Антифагоцитарная активность	
Капсула [45]	Защита от фагоцитоза
Протеин А [46]	Антифагоцитарная активность посредством связывания Fc-домена IgG; медиатор прикрепления <i>S. aureus</i> к фактору фон Виллебранда (белок, присутствующий в местах повреждения эндотелия), что способствует адгезии бактериальных клеток и развитию сосудистых инфекций
Внеклеточные ферменты	
Ауреолизин, металлопротеаза [47]	Активация протеазы V8; модификация поверхностных белков бактериальной клетки посредством специфической инактивации агглютинирующего фактора В, что способствует отделению бактериальных клеток от колонизируемой поверхности и распространению инфекции
Гиалуронидаза [48]	Фактор распространения инфекции; разрушает гиалуроновую кислоту, приводя к локальному разрушению внеклеточного матрикса
Липаза [49]	Позволяет бактериям персистировать в секрете сальных желез кожи
Цистеиновая протеаза А и В [47]	Широкая субстратопецифичность, роль патогенезе не ясна
Протеаза V8 [47]	Разнонаправленное воздействие на профиль секретируемых белков, включая аутолитическую активность и протеолиз цистеиновой протеазы В; разрушение поверхностного фибронектин связывающего белка бактериальной клетки
Коагулаза [12]	Образование тромбов
β -Лактамаза [12]	Фактор антибиотикорезистентности
Активатор плазминогена	
Стафилокиназа [50]	Активатор плазминогена, фактор тканевой инвазии; разрушает фибрин соединяющий клетки, позволяя бактериям распространяться из области абсцессов
Токсины	
-Гемолизин [51]	Участвует в формировании пор в мембране нейтрофилов, что разрушает клетки или снижает их активность; вызывает повреждение клеток, индуцируя, таким образом, продукцию цитокинов
β -Гемолизин, сфингомиелиназа [51]	Фактор тканевой инвазии, разлагает сфингомиелин с образованием фосфохолина и керамидов

Продолжение табл. 6 на с. 262

Окончание табл. 6

-Гемолизин [51]	Лизис эритроцитов и других клеток, а также субклеточных структур
-Гемолизин [51]	Аналог лейкоцидина Пантон-Валентина
Эксфолиативный токсин [52]	Потенциальный суперантиген; нарушает связи между каратиноцитами эпидермиса; участвует в развитии кожных проявлений буллезного импетиго и стафилококкового синдрома ошпаренной кожи
Лейкоцидин Пантон-Валентина* [51, 53, 54]	Совместно с -гемолизином и другими цитокинами принадлежит к синергогимнотропным токсинам; фактор инвазии, способствует развитию некротических изменений в тканях, повреждает мембраны лейкоцитов и эритроцитов
Стафилококковый энтеротоксин А, В, С2, С3 [51]	Ответствен за развитие симптомов пищевого отравления
Токсин синдрома токсического шока [51]	Суперантиген, ответствен за развитие синдрома токсического шока

Примечание: * продуцируется преимущественно внебольничными MRSA.

Таблица 7. Основные факторы вирулентности *S. pyogenes* и их роль в патогенезе инфекций, вызванных данным микроорганизмом

Фактор вирулентности	Роль в патогенезе инфекции
Адгезия	
Фибронектин связывающие белки [58]	Связывают фибронектин, что приводит к перемещению матрикса в пространство между стрептококковыми клетками и способствует формированию обширных бактериальных агрегатов; стрептококки, продуцирующие данный фактор, способны колонизировать коллаген, что обеспечивает им защиту от адгезии полиморфонуклеарными клетками в присутствии опсонизирующих антител
Антипротеолиз	
G-родственный α_2 -макроглобулин-связывающий белок [59]	Связывает человеческий ингибитор протеазы α_2 -макроглобулин с поверхностью бактериальной клетки, ингибируя, таким образом протеолиз и защищая М-протеин и другие поверхностные клеточные структуры
Антифагоцитоз	
Гиалуроновая кислота капсулы [59]	Защита от фагоцитоза посредством маскировки бактериальной клетки; фактор адгезии и тканевой инвазии
М протеин [60–62]	Связывает факторы-активаторы комплемента и фибриноген, предотвращая активацию комплемента по альтернативному пути и препятствуя фагоцитозу; медиатор адгезии к кератиноцитам кожи; предположительно участвует в развитии воспалительного ответа посредством связывания фибриногена, киногена или плазминогена
Стрептококковый ингибитор комплемент-опосредованного лизиса [62, 63]	Ингибирует лизис бактериальных клеток посредством связывания с инсерционным участком комплемента C5b67; ингибирует синтез защитных факторов слизистой – лизоцима, секреторного лейкоцитарного ингибитора протеазы, человеческого α -дефензина 1 и кателицидина LL-37
Протеаза комплемента	
C5a пептидаза [62, 64]	Способствует распространению бактерий; разрушает хемотаксический фактор комплемента C5a, предотвращая таким образом миграцию нейтрофилов в очаг инфекции
Внеклеточные ферменты	
ДНКаза [60]	Фактор инвазии; разрушая высвобождающуюся из погибших клеток ДНК, снижает вязкость гноя и обеспечивает большую подвижность микроорганизма
Гиалуронидаза [65]	Фактор инвазии; разрушая гиалуроновую кислоту, являющуюся компонентом соединительной ткани, способствует распространению бактерий
IgG-разрушающий фермент <i>S. pyogenes</i> [66]	Защищая бактерии от опсонизирующих IgG антител, ингибирует фагоцитоз

Окончание табл. 7

Стрептококковый пирогенный экзотоксин В [66, 67]	Облегчает распространение и выживание бактерий; индуцирует воспалительный ответ при стрептококковых инфекциях
Активатор плазминогена	
Стрептокиназа [68]	Активатор плазминогена, фактор тканевой инвазии
Токсины	
Стрептолизин О [60, 62]	Разрушает клетки, в составе мембраны которых содержится холестерол; в сублитических концентрациях влияет на функцию фагоцитов, повышает секрецию цитокинов и индуцирует апоптоз клеток
Стрептолизин S [69]	Лизирует широкий спектр эукариотических клеток, включая миокардиоциты, клетки паренхимы почек, тромбоциты, лимфоциты и нейтрофилы
Стрептококковые пирогенные экзотоксины [70]	Вызывают развитие стрептококкового токсического шокового синдрома и скарлатины; может играть роль в аутоиммунных реакциях после перенесенных стрептококковых инфекций

поверхности не является диагностическим критерием инфекции. В подобной ситуации возникает проблема интерпретации клинической значимости каждого вида микроорганизмов.

Большое значение в определении этиологической роли предполагаемого возбудителя имеют тип инфекции (см. табл. 1), глубина поражения и локализация, а также длительность заболевания. Необходимо иметь в виду, что наряду с инфекциями, возбудитель которых заведомо известен, например *S. aureus* при фурункуле, карбункуле, гидрадените, вульгарном сикозе и *S. pyogenes* – при рожистом воспалении, существуют такие поражения, как импетиго и вторично инфицированные травматические повреждения, этиологическим агентом которых могут быть как стафилококки или стрептококки, так и другие микроорганизмы [11, 14]. Например, этиологическая значимость представителей семейства *Enterobacteriaceae* увеличивается при локализации инфекции в области промежности, ягодиц, нижней половины живота [31]. Ряд клинических состояний может способствовать возникновению пиодермий, вызванных нетипичной для данной патологии микрофлорой (табл. 4), однако подобные ситуации следует считать скорее исключением, чем правилом.

Важную роль в развитии инфекции играют вирулентность микроорганизма и степень бактериальной обсемененности. Показано, что вероятность развития инфекции прямо пропорциональна степени бактериальной обсемененности раны и вирулентности микроорганизма и обратно пропорциональна силе защитной реакции организма [32, 33].

Этиология амбулаторных пиодермий

Грамположительные кокки, а именно *S. aureus* и *S. pyogenes*, несомненно, играют ведущую роль в этиологии нетяжелых (амбулаторных) инфекций кожи [10, 34, 35]. Причем *S. aureus* является

наиболее частым возбудителем, несколько реже встречаются инфекции, вызванные *S. pyogenes*, а также смешанная инфекция с участием обоих микроорганизмов [29].

Согласно результатам зарубежных многоцентровых исследований, основными возбудителями инфекций кожи и мягких тканей являются *S. aureus*, *S. pyogenes*, энтерококки, *P. aeruginosa* и *Escherichia coli* (табл. 5). Однако при этом необходимо отметить, что приведенные данные касаются не только поверхностных амбулаторных, но и осложненных, в том числе нозокомиальных инфекций, что, конечно же, оказало влияние на спектр выделенных микроорганизмов. Адекватных исследований по изучению этиологии исключительно внебольничных неосложненных инфекций кожи, как в нашей стране, так и за рубежом, не проводилось.

Характеристика основных возбудителей пиодермий

Как видно из вышеизложенного, несмотря на широкий спектр микроорганизмов, потенциально являющихся возбудителями ИКМТ, причиной развития большинства из них в амбулаторных условиях служат *S. aureus* и *S. pyogenes*.

Название рода *Staphylococcus* произошло от греческого слова «*staphylos*» (виноградная гроздь) и было внедрено в медицинскую практику шотландским хирургом А. Огстоном для характеристики микроорганизмов, обнаруживаемых в виде кластеров при микроскопическом исследовании раневого отделяемого [37, 38]. Как возбудители пиодермий стафилококки впервые были выделены Р. Кохом в 1878 г. и Л. Пастером в 1880 г. из гнойного отделяемого фурункулов [4]. *S. aureus* представляет собой грамположительный неспорообразующий неподвижный факультативно-аэробный микроорганизм сферической формы диаметром 0,5–1,7 мкм. Микробные клетки располагаются преимущест-

Таблица 8. Чувствительность штаммов *S. aureus* (в %), выделенных у больных с амбулаторными ИКМТ к антибактериальным препаратам [1]

Антибиотик	США, 2001 г.		Франция, Германия, Италия, Испания, 2001 г.	
	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA
Амоксициллин/клавуланат	99,6	0	99,8	0
Гентамицин	98,7	85,4	93,6	61,9
Эритромицин	72,2	12	83	35
Ципрофлоксацин	93,3	28,8	93,7	20
Цефотаксим	99,8	0	99,8	0
Цефтриаксон	99,2	0	99,8	0
Ко-тримоксазол	98,7	94,3	97,8	88,2

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

Таблица 9. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *S. pyogenes* (в %), выделенных у больных с ИКМТ в условиях стационара

Антибиотик	Jones M.E. et al. [1] США, 2001 г.	Jones M.E. et al. [1] Франция, Германия, Италия, Испания, 2001 г.	Soriano F. et al. [89] Испания, Италия, Португалия, Греция, 2000–2001 гг.	Проект SENTRY [72] США, Канада, 1997 г.
Пенициллин	100	100	100	100
Цефотаксим	100	100	100	нт
Цефтриаксон	100	100	нт	100
Эритромицин	83,3	83,8	78,1	75,9
Клиндамицин	нт	нт	нт	89,9
Хлорамфеникол	нт	нт	нт	100
Тетрациклин	нт	нт	нт	38
Ко-тримоксазол	нт	нт	нт	97,8
Левифлоксацин	100	72,7	100	нт

Примечание: нт – не тестировали.

Таблица 10. Чувствительность штаммов *S. pyogenes*, выделенных на территории России [90]

Антибиотик	Количество чувствительных штаммов, %
Пенициллин	100
Эритромицин	92
Азитромицин	92
Кларитромицин	93
Мидекамицина ацетат	99,7
Спирамицин	98
Клиндамицин	99
Тетрациклин	53
Левифлоксацин	100
Хлорамфеникол	86
Ванкомицин	100
Линезолид	100

венно в виде кластеров, однако могут встречаться пары и короткие цепочки клеток [14]. *S. aureus* продуцирует целый ряд факторов вирулентности, что обуславливает его роль в патогенезе инфекций, в том числе ИКМТ (табл. 6).

Стрептококки (от греческого *streptos* – цепь) были впервые выделены при рожистом воспалении и из раневого отделяемого Т. Billroth (1874). F. Fehleisen (1883) выделил чистую культуру стрептококка при рожистом воспалении и показал

Таблица 11. Выбор antimicrobных препаратов в зависимости от возбудителя инфекции ([92], с изменениями)

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
MSSA	Амоксициллин/клавуланат Мупируцин ¹	Оксациллин Цефалоспорины I поколения Макролиды ² Линкозамиды ²
MRSA	Ванкомицин, Мупируцин ¹	Линезолид Ко-тримоксазол Фузидовая кислота Ципрофлоксацин
<i>S. pyogenes</i>	Феноксиметилпенициллин Бензилпенициллин	Амоксициллин Цефалоспорины I поколения Макролиды ² Линкозамиды ²
<i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин Цефтазидим

Примечание: ¹ – только местно, ² – местно или системно.

его этиологическую роль, а J. Rosenbach в 1884 г. ввел обозначение *S. pyogenes* для данного микроорганизма [55]. Все стрептококки подразделяются по типу гемолиза на α -гемолитические (частичный гемолиз), β -гемолитические (полный гемолиз), γ -гемолитические (отсутствие гемолиза) [56]. В зависимости от антигенного состава клеточной стенки (классификация Lancefield, 1933) выделяют А-Н, К-V группы; ряд стрептококков не имеет группоспецифических антигенов [57]. Необходимо отметить, что этиологическую роль в развитии инфекций кожи играют только β -гемолитические стрептококки.

S. pyogenes (β -гемолитический стрептококк группы А) представляет собой грамположительный, неспорообразующий, неподвижный факультативный анаэробный микроорганизм 0,6–1 мкм в диаметре. Клетки располагаются короткими и средней длины цепочками, реже парами [55]. Факторы вирулентности *S. pyogenes* представлены в таблице 7.

Чувствительность основных возбудителей пиодермий к antimicrobным препаратам

В последнее десятилетие во всем мире отмечается рост антибиотикорезистентности как нозокомиальных, так и внебольничных возбудителей [71]. Проблема развития устойчивости к антибактериальным препаратам является крайне актуальной и для основных возбудителей пиодермий – *S. aureus* и *S. pyogenes*. Причем, необходимо отметить, что *S. aureus* может приобретать устойчивость практически ко всем доступным на сегодняшний день препаратам [14].

В таблице 8 приведены данные о чувствительности штаммов *S. aureus*, выделенных у амбула-

торных больных с ИКМТ на территории США и Европы. Адекватная информация о чувствительности штаммов *S. aureus*, вызывающих амбулаторные ИКМТ, на территории нашей страны в доступной литературе отсутствует.

Исходя из данных зарубежных исследований, можно отметить, что штаммы *S. aureus*, выделенные у пациентов с ИКМТ, обладают достаточно высокой резистентностью к эритромицину (17–49,4%), хлорамфениколу (32%), ципрофлоксацину (2–23,1%), линкомицину (11–21,1%), клиндамицину (16,5%), тетрациклину (8,9%) и гентамицину (8%) [1, 6, 72]. Тем не менее, большинство перечисленных антибиотиков до сих пор широко используются в терапии заболеваний данной группы [3–5, 12].

Резистентность стафилококков к мупируцину и фузидиевой кислоте по данным зарубежных исследований, не превышала 1,3–2% [73–75] и 2–5% [74, 76–78] соответственно. По данным российских исследований 99,7% нозокомиальных штаммов *S. aureus* были чувствительны к мупируцину и 100% – к фузидиевой кислоте [79].

Еще одной важной проблемой является увеличивающееся число сообщений о случаях выявления в амбулаторных условиях метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) [80–82]. Все амбулаторные штаммы MRSA можно разделить на две группы: 1) возникшие в условиях стационара, выявленные амбулаторно и 2) истинные внебольничные штаммы, возникшие амбулаторно [83]. Представители первой группы являются по сути нозокомиальными штаммами. Им присуща резистентность ко многим классам антибактериальных препаратов (полирезистентность), что значительно затрудняет терапию вызванных ими инфекций

Таблица 12. Рекомендуемая антибактериальная терапия ИКМТ

Нозологическая форма	Рекомендации ВОЗ [71]	Pocket Book of Infectious Disease Therapy [93]	Antimicrobial Therapy Guide [94]	The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy [95]
Фолликулит	Клоксациллин* Цефалексин Ко-тримоксазол	Местная антибиотикотерапия. При повышении температуры, вовлечении в процесс подкожной клетчатки или локализации на коже лица см. Фурункул	—	—
Импетиго	Клоксациллин* Цефалексин Ко-тримоксазол	Доксициклин Клоксациллин* Цефалексин, Амоксициллин/клавуланат Мупируцин	Возбудитель <i>S. pyogenes</i> : Пенициллин, Эритромицин, Мупируцин, Цефалоспорины I. Возбудитель <i>S. aureus</i> : Клоксациллин*, Диклоксациллин*, Мупируцин, Цефалоспорины I	Возбудитель <i>S. pyogenes</i> : Мупируцин, Азитромицин, Кларитромицин, Цефалоспорины II. Возбудитель <i>S. aureus</i> : Диклоксациллин*, Оксациллин, Цефалоспорины, Мупируцин, Амоксициллин/клавуланат, Азитромицин, Кларитромицин
Фурункул, гидраденит	Клоксациллин* Цефалексин Ко-тримоксазол	Антистафилококковые пенициллины Клиндамицин Ванкомицин Цефалоспорины I Эритромицин Амоксициллин/клавуланат	Нафциллин* Оксациллин Офлоксацин Цефдинир*	Диклоксациллин* или Ко-тримоксазол + Рифампицин
Рожистое воспаление	Прокаин Бензилпенициллин Бензатин-бензилпенициллин Цефазолин	Пенициллин Клиндамицин Цефалоспорины I	Пенициллин Цефалоспорины	Пенициллин Нафциллин* Оксациллин Диклоксациллин* Цефазолин Эритромицин Цефалоспорины I Амоксициллин/клавуланат Азитромицин, Кларитромицин
Вторично-инфицированные ожоги	—	Аминогликозиды + Нафциллин* Антисинегнойные пенициллины Тикарциллин/ клавуланат Ванкомицин Цефалоспорины	Местно антисептики (нитрат серебра, сульфадиазин серебра, нитрофуразон, мафенид)	Местно антисептики (нитрат серебра, сульфадиазин серебра, мафенид ацетат)
Раны (инфицированные, пост-травматические)	Клоксациллин* Гентамицин Метронидазол	—	—	Ко-тримоксазол Миноциклин, Линезолид

Примечание: * не зарегистрированы в России

[84, 85]. Истинные внебольничные штаммы MRSA чувствительны к большинству антибактериальных средств, за исключением бета-лактамов, однако их отличительной чертой является способность к выработке такого фактора вирулентности, как лейкоцидин Пантон-Валентина [86]. В исследовании

G. Lina и соавт. было показано наличие лейкоцидина Пантона-Валентина у 93% штаммов MRSA, выделенных у пациентов с фурункулезом [87].

По данным зарубежных публикаций, частота выявления MRSA при амбулаторных ИКМТ варьирует от 5% [1, 6] до 29,1% [1], причем все чаще

Таблица 13. Сравнительная эффективность терапии ИКМТ антибактериальными препаратами

Ссылка	Группа пациентов	Препараты сравнения	Показатель	Результат
Villiger J.W. et al. [99], 1986, Великобритания	200 пациентов с амбулаторными инфекциями кожи	Эритромицин* vs. Флуклоксациллин* vs. Мупицин**	Клиническая эффективность	47 vs. 76 vs. 86%
White D.G. et al. [100], 1989, Великобритания	413 пациентов с поверхностными амбулаторными инфекциями кожи	Фузидиевая кислота** vs. Мупицин**	Клиническая эффективность	93 vs. 97%
Wong K.S. et al. [101], 1989, Сингапур	111 пациентов с инфекциями кожи	Тетрациклин** vs. Мупицин**	Клиническая эффективность Бактериологическая эффективность Безопасность	Без выраженных различий Выше для мупицина Без выраженных различий
Dagan R. et al. [102], 1992, Израиль	102 пациента с импетиго	Эритромицин** vs. Мупицин**	Клиническая эффективность Безопасность	Выше для мупицина Значительно выше для мупицина
Kraus S.J. et al. [97], 1998, США	706 пациентов со вторичной раневой инфекцией	Цефалексин* vs. Мупицин**	Клиническая эффективность Бактериологическая эффективность Безопасность	95,3 vs. 95,1% 98,9 vs. 96,9 % Без выраженных различий
Rist T. et al. [103], 2002, США	159 пациентов со вторично инфицированной экземой	Цефалексин* vs. Мупицин**	Клиническая эффективность Бактериологическая эффективность Безопасность	82 vs. 89% 28 vs. 50% Частота развития НЯ: 13 vs. 9%

Примечание: * – перорально; ** – местно; vs. (лат. *versus*) – против; НЯ – нежелательные явления

выделенные штаммы имеют внебольничное происхождение [88]. Показано, что в Европе частота выявления MRSA несколько ниже (4% в Германии, 14,8% в Испании) по сравнению с США (29,1%) [1]. Каких-либо достоверных сведений о частоте выявления MRSA при амбулаторных инфекциях кожи на территории России не существует.

Достоверная информация о чувствительности штаммов *S. pyogenes* при амбулаторных ИКМТ в доступной литературе также отсутствует, однако в ряде исследований проводилось определение чувствительности данного микроорганизма у госпитализированных пациентов с ИКМТ (табл. 9). В табл. 10 представлены данные российского многоцентрового исследования по определению антибиотикорезистентности *S. pyogenes*, причем 47,5% протестированных штаммов были получены у пациентов с ИКМТ [90].

Все штаммы *S. pyogenes* сохраняют в настоящее время чувствительность к бета-лактамам антибиотикам. Высокой активностью в отношении данного

микроорганизма обладают новые фторхинолоны. Нельзя не отметить крайне высокую устойчивость возбудителя к тетрациклину (47–62%), макролидам (8–24,1%) и хлорамфениколу (14%), что связывают с широким амбулаторным применением этих препаратов [91].

Общие подходы к эмпирической антибиотикотерапии пиодермий в амбулаторных условиях

При выборе препаратов для эмпирической терапии основными определяющими факторами являются предполагаемый возбудитель (табл. 11) и его чувствительность к антибактериальным препаратам, а также степень тяжести инфекции. Более детализированным и широко применяющимся вариантом вышеприведенного подхода является нозологический.

Официальных рекомендаций по терапии пиодермий в России не существует. Из зарубежных рекомендаций наиболее известными являются стандарты терапии бактериальных инфекций, раз-

работанные ВОЗ (2001 г.) [71]. Данные рекомендации, а также сведения о препаратах, использование которых следует считать предпочтительным в терапии инфекций кожи, по мнению авторов ряда зарубежных публикаций, суммированы в табл. 12. Необходимо отметить, что все приведенные рекомендации носят общий характер и предлагают широкий спектр допустимых к использованию препаратов. Данный факт обусловлен различной эпидемической ситуацией и чувствительностью основных возбудителей инфекции в разных регионах мира.

По мнению многих авторов, «золотым стандартом» антибактериальной терапии пиодермий является использование мупироцина, выпускаемого исключительно в лекарственной форме для местного применения (мазь) [96–98]. Была показана не меньшая, а в ряде исследований большая эффективность использования мупироцина при ИКМТ по сравнению с другими антибиотиками для местного и системного применения, такими как эритромицин,

тетрациклин, флуклоксациллин, фузидиевая кислота, бацитрацин, цефалексин (табл. 13) при более благоприятном профиле безопасности мупироцина.

Заключение

Пиодермии остаются актуальной проблемой современной медицины, что обусловлено как их широкой распространенностью, так и наблюдаемым в последние годы выраженным ростом антибиотикорезистентности основных возбудителей инфекций данной группы. Несмотря на наличие ряда рекомендаций, однозначного подхода к терапии пиодермий до сих пор не существует. Выбор оптимального терапевтического режима в каждом конкретном случае остается прерогативой лечащего врача и определяется целым рядом факторов, к числу которых относятся локальные данные о чувствительности возбудителей, доступность антибактериального препарата, а также стоимость терапии [71].

Литература

1. Jones M.E., Karlowsky J.A., Draghi D.C., Thornsberry C., Sahn D.F., Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial treatment. *Int J Antimicrob Agent* 2003; 22:406-19.
2. Каламкарян А.А., Архангельская Е.И., Глухенький Б.Т. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1995. Том 1. с. 256-87.
3. Масюкова С.А., Гладыко В.В., Устинов М.В., Владимирова Е.В., Тарасенко Г.Н., Сорокина Е.В. Бактериальные инфекции кожи и их значение в клинической практике дерматолога. *Consilium medicum* 2004; 6(3):180-5.
4. Новиков А.И., Логинова Э.А. Болезни кожи инфекционного и паразитарного происхождения. Руководство для врачей. Москва: Медицинская книга; 2001.
5. Новосёлов В.С., Плиева Л.Р. Пиодермии. *РМЖ* 2004; 12(5):327-35.
6. Korting H.C., Neubert U., Abeck D. Current antimicrobial susceptibility of cutaneous bacteria to first line antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:165-8.
7. Иванова О.Л. Кожные и венерические болезни. Москва: Медицина; 1997. с. 197-200.
8. Каламкарян А.А., Архангельская Е.И., Глухенький Б.Т., Масюкова С.А. Гнойничковые заболевания кожи. В кн.: Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.Н., ред. Кожные и венерические болезни. 2 изд. Москва: Медицина; 1999. Том 1. с. 213-57.
9. Кулагин В.И., Селицкий Г.Д., Пономарев Б.А., Зуева И.В., Кравец Т.А. Вклад отечественных исследователей в учение о пиодермитах. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2000; 5:62-4.
10. Eron L.J., Lipsky B.A., Low D.E., Nathwani D., Tice A.D., Volturo G.A. Managing skin and soft tissue infection: expert panel recommendations key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(Suppl.S1):i3-i17.
11. Failla D.M., Pankey G.A. Optimum outpatient therapy of skin and skin structure infections. *Drugs* 1994; 48:172-8.
12. Swartz M.N., Pasternack M.S. Cellulitis and subcutaneous tissue infection. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.1172-1193.
13. Троицкая А.Д. Пиодермиты (стафилодермии и стрептодермии). Ленинград: Медгиз; 1958.
14. Moreillon P., Que Y.-A., Glauser M.P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock). In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.2321-51.
15. Rennie R.P., Jones R.N., Mutnick A.H.; SENTRY Program Study Group (North America). Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45:287-93.
16. Sader H.S., Jones R.N., Silva J.B.; SENTRY Participants Group (Latin America). Skin and soft tissue infections in Latin American medical centers: four-year assessment of the pathogen frequency and antimicrobial susceptibility patterns. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44(3):281-8.
17. US Food and Drug Administration. Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure Infections –

- Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. Guidance for industry. 1998.
18. University of Michigan Hospitals and Health Centers. Guidelines for determining presence and classification of infections. Available from: URL: <http://www.med.umich.edu/ice/defs/>
 19. Noble W.C. Microbiology of human skin. 2nd ed. London, Lloyd-Luke, 1981.
 20. Roth R.R., James W.D. Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection. J Am Acad Dermatol 1989; 20:367-90.
 21. Archer G.L., Climo M.W. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., ed. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2352-59.
 22. Hirschmann J.V., Feingold D.S. Normal cutaneous flora and infections they cause. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., ed. Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p.1263-5.
 23. Weems J.J., Beck L.B. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* as a risk factor for skin and soft tissue infections. Curr Infect Dis Rep 2002; 4:420-5.
 24. Sanford M.D., Widmer A.F., Bale M.J., Jones R.N., Wenzel R.P. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1994; 19:1123-8.
 25. Tuazon C.U., Perez A., Kishaba T., Sheagren J.N. *Staphylococcus aureus* among insulin-injecting diabetic patients: an increased carrier rate. JAMA 1975; 231:1272.
 26. Weinke T., Schiller R., Fehrenbach F.J., Pohle H.D. Association between *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonization and septicemia in patients infected with the human immunodeficiency virus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11:985-9.
 27. Tuazon C.U., Sheagren J.N. Increased rate of carriage of *Staphylococcus aureus* among narcotic addicts. J Infect Dis 1974; 129:725-7.
 28. Kluytmans J.A., Mouton J.W., Ijzerman E.P., Vandenbroucke-Grauls C.M., Maat A.W., Wagenvoort J.H., et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. J Infect Dis 1995; 171:216-9.
 29. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. Москва: Практика; 1999.
 30. Ferrieri P., Dajani A.S., Wannamaker L.W., Chapman S.S. Natural history of impetigo. I. Site sequence of acquisition and familial patterns of spread of cutaneous streptococci. J Clin Invest 1972; 51:2851-62.
 31. Гучев И.А., Сидоренко С.В., Французов В.Н. Рациональная антимикробная химиотерапия инфекций кожи и мягких тканей. Антибиотики и химиотерапия 2003; 48(10):25-31.
 32. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin Microbiol Rev 2001; 14:244-69.
 33. Chamberlain N.R. The Microbiology of Wounds. Available from: URL: www.kcom.edu/faculty/chamberlain/Website/wound/wound.PPT
 34. Elston D.M. Epidemiology and prevention of skin and soft tissue infections. Cutis 2004; 73(Suppl 5):3-7.
 35. Murakawa G.J. Common pathogens and differential diagnosis of skin and soft tissue infections. Cutis 2004; 73(Suppl 5):7-10.
 36. Tarshis G.A., Miskin B.M., Jones T.M., Champlin J., Wingert K.J., Breen J.D., et al. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study. Antimicrob Agent Chemother 2001; 45:2358-62.
 37. Classics in infectious diseases: «On abscesses»: Alexander Ogston (1844-1929). J Infect Dis 1984; 6:122-8.
 38. Ogston A. Micrococcus poisoning. J Anat 1882; 17:24-58.
 39. Foster T.J., Hook M. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 1998; 6:484-8.
 40. Siboo I.R., Cheung A.L., Bayer A.S., Sullam P.M. Clumping factor A mediates binding of *Staphylococcus aureus* to human platelets. Infect Immun 2001; 69(5):3120-7.
 41. Ni Eidhin D., Perkins S., Francois P., Vaudaux P., Hook M., Foster T.J. Clumping factor B (ClfB), a new surface-located fibrinogen-binding adhesin of *Staphylococcus aureus*. Mol Microbiol 1998; 30:245-57.
 42. Chavakis T., Hussain M., Kanse S.M., Peters G., Bretzel R.G., Flock J.I., et al. *Staphylococcus aureus* extracellular adherence protein serves as anti-inflammatory factor by inhibiting the recruitment of host leukocytes. Nat Med 2002; 8:687-93.
 43. Downer R., Roche F., Park P.W., Mecham R.P., Foster T.J. The elastin-binding protein of *Staphylococcus aureus* (EbpS) is expressed at the cell surface as an integral membrane protein and not as a cell wall-associated protein. J Biol Chem 2002; 277:243-50.
 44. Gotz F. Staphylococcus and biofilms. Mol Microbiol 2002; 43:1367-78.
 45. Cunnion K.M., Lee J.C., Frank M.M. Capsule production and growth phase influence binding of complement to *Staphylococcus aureus*. Infect Immun 2001; 69:6796-6803.
 46. Hartleib J., Kohler N., Dickinson R.B., Chhatwal G.S., Sixma J.J., Hartford O.M., et al. Protein A is the von Willebrand factor binding protein on *Staphylococcus aureus*. Blood 2000; 96:2149-56.
 47. Dubin G. Extracellular proteases of *Staphylococcus* spp. Biol Chem 2002; 383:1075-86.
 48. Makris G., Wright J.D., Ingham E., Holland K.T. The hyaluronate lyase of *Staphylococcus aureus* – a virulence factor? Microbiology 2004; 150:2005-13.
 49. Rosenstein R., Gotz F. Staphylococcal lipases: biochemical and molecular characterization. Biochimie 2000; 82:1005-14.
 50. Parry M.A., Zhang X.C., Bode I. Molecular mechanisms of plasminogen activation: bacterial cofactors provide clues. Trends Biochem Sci 2000; 25:53-9.
 51. Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev 2000; 13:16-34.

52. Ladhani S. Understanding the mechanism of action of the exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 39:181-9.
53. Frazee B.W., Lynn J., Charlebois E.D., Lambert L., Lowery D., Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. Ann Emerg Med 2005; 45:311-20.
54. Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1549-55.
55. Bisno A.L., Stevens D.L. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2362-79.
56. Brown J.H. The use of blood agar for the study of streptococci. New York: The Rockefeller Institute of Medical Research; 1919.
57. Lancefield R.C. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. J Exp Med 1933; 57:571-95.
58. Kreikemeyer B., Oehmcke S., Nakata M., Hoffrogge R., Podbielski A. *Streptococcus pyogenes* fibronectin-binding protein F2: expression profile, binding characteristics, and impact on eukaryotic cell interactions. J Biol Chem 2004; 279:15850-9.
59. Toppel A.W., Rasmussen M., Rohde M., Medina E., Chhatwal G.S. Contribution of protein G-related $\alpha 2$ -macroglobulin-binding protein to bacterial virulence in a mouse skin model of group A streptococcal infection. J Infect Dis 2003; 187:1694-703.
60. Bisno A.L., Brito M.O., Collins C.M. Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis 2003; 3:191-200.
61. Berggard K., Johnsson E., Morfeldt E., Persson J., Stalhammar-Carlemalm M., Lindahl G.K. Binding of human C4BP to the hypervariable region of M protein: a molecular mechanism of phagocytosis resistance in *Streptococcus pyogenes*. Mol Microbiol 2001; 42:539-51.
62. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev 2000; 13:470-511.
63. Frick I.M., Akesson P., Rasmussen M., Schmidtchen A., Bjorck L. SIC, a secreted protein of *Streptococcus pyogenes* that inactivates antibacterial peptides. J Biol Chem 2003; 278:16561-6.
64. Anderson E.T., Wetherell M.G., Winter L.A., Olmsted S.B., Cleary P.P., Matsuka Y.V. Processing, stability, and kinetic parameters of C5a peptidase from *Streptococcus pyogenes*. Eur J Biochem 2002; 269:4839-51.
65. Hynes W.L., Walton S.L. Hyaluronidases of Gram-positive bacteria. FEMS Microbiol Lett 2000; 183(2): 201-7.
66. Von Pawel-Rammigen U., Bjorck L. IdeS and SpeB: immunoglobulin-degrading cysteine proteinases of *Streptococcus pyogenes*. Curr Opin Microbiol 2003; 6:50-5.
67. Collin M., Olsen A. Effect of SpeB and EndoS from *Streptococcus pyogenes* on human immunoglobulins. Infect Immun 2001; 69:7187-9.
68. Svensson M.D., Sjobring U., Luo F., Bessen D.E. Roles of the plasminogen activator streptokinase and the plasminogen-associated M protein in an experimental model for streptococcal impetigo. Microbiology 2002; 148:3933-45.
69. Mitchell T.J. The pathogenesis of streptococcal infections: from tooth decay to meningitis. Nat Rev Microbiol 2003; 1:219-30.
70. McCormick J.K., Pragman A.A., Stolpa J.C., Leung D.Y., Schlievert P.M. Functional characterization of streptococcal pyrogenic exotoxin J, a novel superantigen. Infect Immun 2001; 69:1381-8.
71. WHO Model Prescribing Information – Drugs used in bacterial infections. Available from: URL: http://www.who.int/medicines/library/bacterial_model_pres/bacterial_content.shtml
72. Doern G.V., Jones R.N., Pfaller M., Kugler K., Beach M.L. and The SENTRY study group. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from SENTRY antimicrobial surveillance program (USA and Canada, 1997). Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34:65-72.
73. Jones P.G., Sura T., Harris M., Strother A. Mupirocin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24:300-1.
74. Nishijima S., Kurokawa I. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. Int J Antimicrob Agents 2002; 19:241-3.
75. Schmitz F.J., Lindenlauf E., Hofmann B., Fluit A.C., Verhoef J., Heinz H.P., et al. The prevalence of low- and high-level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother 1998; 42:489-95.
76. Moorhouse E., Fenelon L., Hone R., Smyth E., McGahon J., Dillon M. *Staphylococcus aureus* sensitivity to various antibiotics – a national survey in Ireland 1993. Ir J Med Sci 1996; 165:40-3.
77. Toma E., Barriault D. Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for Gram-positive cocci. J Clin Microbiol 1995; 33:1712-5.
78. Turnidge J., Collignon P. Resistance to fusidic acid. Int J Antimicrob Agents 1999; 12(Suppl 2):35-44.
79. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования. Клин Микробиол Антимикроб Химиот 2002; 4(2):157-64.
80. Eady E.A., Cove J.H. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2003; 16:103-24.
81. Gosbell I.B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact on dermatology practice. Am J Clin Dermatol 2004; 5:239-59.

82. Young D.M., Harris H.W., Charlebois E.D., Chambers H., Campbell A., Perdreau-Remington F., et al. An epidemic of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* soft tissue infections among medically underserved patients. *Arch Surg* 2004; 139:947-51.
83. Salgado C.D., Farr B.M., Calfee D.P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36:131-9.
84. Fey P.D., Said-Salim B., Rupp M. E., Hinrichs S.H., Boxrud D.J., Davis C.C., et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:96-203.
85. Okuma K., Iwakawa K., Turnidge J.D., Grubb W.B., Bell J.M., O'Brien F.G., et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4289-94.
86. Prevost G., Couppie P., Prevost P., Gayet S., Petiau P., Cribier B., et al. Epidemiological data on *Staphylococcus aureus* strains producing synergohymenotropic toxins. *J Med Microbiol* 1995; 42:237-45.
87. Lina G., Piémont Y., Godail-Gamot F., Bes M., Peter M., Gauduchon V., et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1128-32.
88. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections – Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR* 2003; 52(5):88.
89. Soriano F., Granizo J.J., Fernandez-Roblas R., Esteban J., Gadea I., Gracia M., et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pyogenes* isolated from adult patients with respiratory tract and skin and soft tissue infections in four southern European countries. *J Chemother* 2003; 15:293-5.
90. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., Агапова Е.Д., Розанова С.М., Гугуцидзе Е.Н., и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-1. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2002; 4(2):154-67.
91. Seppälä H., Nissinen A., Jarvinen H., Huovinen S., Henriksson T., Herva E. et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *New England Journal of Medicine* 1992; 326:292-7.
92. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н., ред. Москва; 2002.
93. Pocket Book of Infectious Disease Therapy. Bartlett J.G., editor. Williams&Wilkins; 1998.
94. Antimicrobial Therapy Guide. Meyers B.R., editor. 16th ed. Newtown: Antimicrobial Prescribing, Inc; 2004.
95. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Gilbert D.N., Moellering R.C. Jr., Eliopoulos G.M., Sande M.A. ed. 35rd ed. New York: Atimicrobial Therapy, Inc; 2005.
96. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупируцин: Уникальный антибиотик для местного применения. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 1999; 1(1):57-65.
97. Kraus S.J., Eron L.J., Bottenfield G.W., Drehobl M.A., Bushnell W.D., Cupo M.A. Mupirocin cream is as effective as oral cephalexin in the treatment of secondarily infected wounds. *J Fam Pract* 1998; 47:429-33.
98. Breneman D.L. Use of mupirocin ointment in the treatment of secondarily infected dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:886-92.
99. Villiger J.W., Robertson W.D., Kanji K., Ah Chan M., Fetherston J., Hague I.K., et al. A comparison of the new topical antibiotic mupirocin ('Bactroban') with oral antibiotics in the treatment of skin infections in general practice. *Current Med Res Opinion* 1986; 10:339-45.
100. White D.G., Collins P.O., Rowsell R.B. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice--a comparison of mupirocin with sodium fusidate. *J Infect* 1989; 18:221-9.
101. Wong K.S., Lim K.B., Tham S.N., Ling M.L., Tan T. Comparative double-blinded study between mupirocin and tetracycline ointments for treating skin infections. *Singapore Med J* 1989; 30:380-3.
102. Dagan R., Bar-David Y. Double-blind study comparing erythromycin and mupirocin for treatment of impetigo in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:287-90.
103. Rist T., Parish L.C., Capin L.R., Sulica V., Bushnell W.D., Cupo M.A. A comparison of the efficacy and safety of mupirocin cream and cephalexin in the treatment of secondarily infected eczema. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:14-20.

УДК [616.9-02:579.84]-036.22

Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности

И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха

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

Грамотрицательные неферментирующие бактерии (НФБ) являются одними из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций (НИ). Кроме наиболее значимого из них – *Pseudomonas aeruginosa*, инфекции у человека могут вызывать представители других родов, таких как *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Chryseobacterium*. НФБ, как правило, вызывают НИ у лиц с предрасполагающими факторами (иммунодефициты, предшествующая антибиотикотерапия, ИВЛ, злокачественные новообразования и др.). Большое значение такие НФБ, как *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*, имеют при инфекциях нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом. Клинически важной особенностью НФБ является высокая частота резистентности микроорганизмов к различным классам антимикробных препаратов. Наиболее значимым механизмом, обеспечивающим полирезистентность у НФБ, являются мембранные системы активного выброса (эффлюкса). Среди них наиболее изучены MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN и MexXY у *P. aeruginosa*; подобные системы описаны у *Stenotrophomonas*

spp., *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia pseudomallei*. Другим важным свойством НФБ является наличие у них межклеточной сигнальной системы «quorum sensing» – механизма, который следит за плотностью клеток бактериальной популяции и отвечает за контроль продукции многих внеклеточных факторов патогенности, что обеспечивает бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции. Еще одним свойством НФБ является способность к формированию биопленки, структура и физиологические свойства которой обеспечивают повышение устойчивости к антибиотикам, дезинфектантам и влиянию со стороны иммунной системы и других факторов макроорганизма. В данном обзоре также коротко рассмотрены вопросы таксономии НФБ и эпидемиологические особенности вызываемых ими инфекций.

Ключевые слова: *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, внутрибольничные инфекции, нозокомиальные инфекции, муковисцидоз, антибиотикорезистентность, эффлюкс, quorum sensing, биопленка.

Контактная информация:
Игорь Андроникович Шагинян
Лаборатория молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций
ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН
123098, Россия, Москва,
Эл. почта: shaginyan@riem.ru

Infections Caused by Nonfermenting Gram-negative Rods: Epidemiological, Microbiological and Clinical Features

I.A. Schagenyan, M.Ju. Tchernukha

Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Nonfermenting gram-negative rods (NGR) are one of the leading nosocomial pathogens. Among them *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas* spp., and *Chryseobacterium* spp. are of clinical importance. NGR usually cause infections in patients with predisposing conditions, such as immunocompromise status, previous administration of broad-spectrum antimicrobials, ventilation, malignancies, etc. *P. aeruginosa* and *B. cepacia*, play major role in lower respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. The most important feature of NGR from clinical point of view is high rates of resistance to different classes of antimicrobials. Majority of multiresistance problems linked to efflux pumps, among which MexAB-OprM, MexCD-OprJ,

MexEF-OprN and MexXY in *P. aeruginosa* are studied in detail; similar systems described in *Stenotrophomonas* spp., *Acinetobacter baumannii*, *B. pseudomallei*. Another important characteristics of NGR are so called «quorum sensing» – the mechanism that controls the production of many factors of pathogenicity, and ability to form biofilm, the structure and physiological nature of which provide decreased susceptibility to antibiotics, antiseptics, and to immune system. In the present review the taxonomy and epidemiology of NGR are also discussed.

Key words: *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, nosocomial infections, cystic fibrosis, antimicrobial resistance, efflux, quorum sensing, biofilm.

Введение

Среди возбудителей госпитальных инфекций значительное место занимают грамотрицательные неферментирующие микроорганизмы, общими клинически значимыми свойствами которых являются: природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в стационарах от пациента к пациенту, часто с помощью рук медицинского персонала и медицинского оборудования. Грамотрицательные *неферментирующие бактерии* (НФБ), наиболее часто вызывающие инфекции, принадлежат к нескольким родам и условно могут быть разделены на оксидазоположительные – роды *Pseudomonas* (кроме видов *P. luteola* и *P. oryzihabitans*), *Burkholderia*, *Moraxella*, *Chryseobacterium* и оксидазоотрицательные – роды *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Bordetella* (кроме *B. pertussis*, *B. avium*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzii*) [1–3].

Большинство из упомянутых выше родов и видов НФБ обладают высокой степенью фенотипического и генотипического родства с бактериями рода *Pseudomonas* и многие из них еще в 90-х годах прошлого века относились к данному роду. Однако совершенствование фенотипических и генотипических методов лабораторной диагностики и использование для дифференциации многофазного таксономического подхода позволило выделить из рода *Pseudomonas* роды *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* (ранее *Xanthomonas*) и др.

Все НФБ могут быть выделены из различных источников окружающей среды, однако клинической значимостью характеризуются только некоторые виды вышеуказанных родов. Так, по результатам исследования состава грамотрицательных нозокомиальных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, проведенного в 1997–99 гг., *P. aeruginosa* была первым по частоте (30%) микроорганизмом, выделяемым в *отделении реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ). Со сравнительно меньшей частотой выделялись грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* – 18,4%, *Klebsiella pneumoniae* – 14,6%, *Proteus* spp. – 10%, *Enterobacter* spp. – 7,6%), за ними следовал другой представитель НФБ – *Acinetobacter* spp. (6,9%) [4].

Клиническое значение НФБ

***Pseudomonas aeruginosa*.** Данный микроорганизм является хорошо известным возбудителем *внутрибольничных инфекций* (НИ), имеющим наибольшее значение у пациентов с иммунодефицитными состояниями, особенно с нейтропенией, и у лиц, получавших антимикробную терапию. Этот микроорганизм занимает первое место в этиологии нозокомиальной пневмонии, связанной в основном с *искусственной вентиляцией легких* (ИВЛ) [1, 5]. Инфекции, вызываемые синегнойной палочкой, характеризуются высоким уровнем летальности. Например, при синегнойной пневмонии и/или бактериемии летальность достигает 40–50% [1, 6].

Несмотря на то, что *P. aeruginosa* широко рас-

пространена в природе (ее можно найти практически в любом водоеме), этот микроорганизм является достаточно редким возбудителем внебольничных инфекций, за исключением, пожалуй, злокачественного наружного отита у больных сахарным диабетом. Однако ВИЧ-инфицированные, число которых постоянно растет, представляют собой новую группу риска по развитию синегнойных инфекций во внебольничных условиях. Так, в серии наблюдений, включавших 28 эпизодов бактериемии, вызванной *P. aeruginosa*, у больного СПИДом более 1/3 случаев развилось во внебольничных условиях.

***Acinetobacter* spp.** В настоящее время даны названия 10 видам рода *Acinetobacter*, хотя по морфологическим свойствам и результатам биохимических тестов выделены как минимум 19 видов [2, 7]. Для рутинных клинических целей ряд геномовидов (1, 2, 3 и 13TU) объединяют в комплекс *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii*. Это связано с тем, что большинство геномовидов не могут быть надежно дифференцированы друг от друга на основе стандартных биохимических тестов и фенотипических признаков. Хотя, конечно же, такой подход несколько затрудняет оценку эпидемиологических данных. По-видимому, оптимальным является разделение видов рода *Acinetobacter* на сахаролитические и асахаролитические.

Подобно *P. aeruginosa*, бактерии рода *Acinetobacter* широко распространены в окружающей среде. Некоторые штаммы являются толерантными к детергентам (например к мылу), в связи с чем эти микроорганизмы являются одними из наиболее частых грамотрицательных бактерий, выделяемых с рук медицинского персонала и у госпитализированных пациентов. У 25% здорового населения этим микроорганизмом колонизированы кожные покровы, а у 7% – носоглотка [8].

Acinetobacter spp. является вторым наиболее часто выделяемым из клинического материала неферментирующим микроорганизмом. Наиболее важно клиническое значение видов рода *Acinetobacter* в этиологии нозокомиальной, в особенности вентилятор-ассоциированной пневмонии. Основными факторами риска возникновения внутрибольничной пневмонии, вызванной *Acinetobacter* spp., являются интубация трахеи, предшествующая антибиотикотерапия, пребывание в ОРИТ.

Во внебольничных условиях инфекции, вызываемые этим возбудителем, выявляются редко.

Интересным является тот факт, что в Северном полушарии наблюдается сезонность инфекций, вызываемых *Acinetobacter* spp.: в летние месяцы они развиваются более часто, чем в другие времена года [9]. Замечено также, что инфекции, вызы-

ваемые этими бактериями, встречаются чаще в тропиках, чем в других климатических зонах, а во время войны во Вьетнаме этот микроорганизм был одним из наиболее частых возбудителей инфекций при огнестрельных ранениях. В международном исследовании профилей резистентности среди грамотрицательных микроорганизмов, выделяемых от пациентов в ОРИТ, бактерии рода *Acinetobacter* выявлялись более чем в 2 раза чаще в КНР, чем в США.

***Stenotrophomonas maltophilia*.** Этот микроорганизм, ранее обозначавшийся как *Pseudomonas maltophilia* (до 1988 г.), позднее – *Xanthomonas maltophilia*, является распространенным комменсалом, часто выделяемым из воды, почвы и сточных вод [10, 11]. Значимость этого микроорганизма при выделении не всегда ясна и зависит от наличия факторов риска.

S. maltophilia наиболее часто выделяется при пневмонии, особенно у больных с *муковисцидозом* (МВ) [12], но может также вызывать различные другие НИ. Наибольшее число инфекций встречается в медицинских учреждениях, в которых находятся пациенты со злокачественными новообразованиями, проводится длительная катетеризация центральных вен и массивная антибиотикотерапия [13, 14]. В исследовании, включавшем 91 случай бактериемии, вызванной *S. maltophilia*, у 78% больных были злокачественные новообразования, а источником инфекции был центральный венозный катетер. Летальность от НИ в данном исследовании составила 38%.

Недавно описано несколько необычных проявлений инфекции, вызванной *S. maltophilia*. Так, в сообщении о 114 случаях инфекции в онкологическом центре, у 17 больных наблюдали инфекции слизистой оболочки и кожных покровов и/или инфекции мягких тканей, 6 больных имели метастатические целлюлиты и 1 пациент – поражение в виде гангренозной эктимы.

***Burkholderia cepacia*.** Этот микроорганизм, ранее носивший название *Pseudomonas cepacia*, является патогеном растений и был впервые описан в 1950 г. Р. Burkholder как причина мягкой гнили лука. Хотя *B. cepacia* можно выделить из источников окружающей среды, таких как почва, вода, растения, частота его выделения из клинического материала является низкой [1]. Имеется немного сообщений, в которых описываются тяжелые инфекции (пневмония с бактериемией, злокачественный наружный отит), вызываемые этим микроорганизмом, у лиц без сопутствующей патологии. Главную опасность *B. cepacia* представляет для больных с МВ, вызывая у них тяжелые инфек-

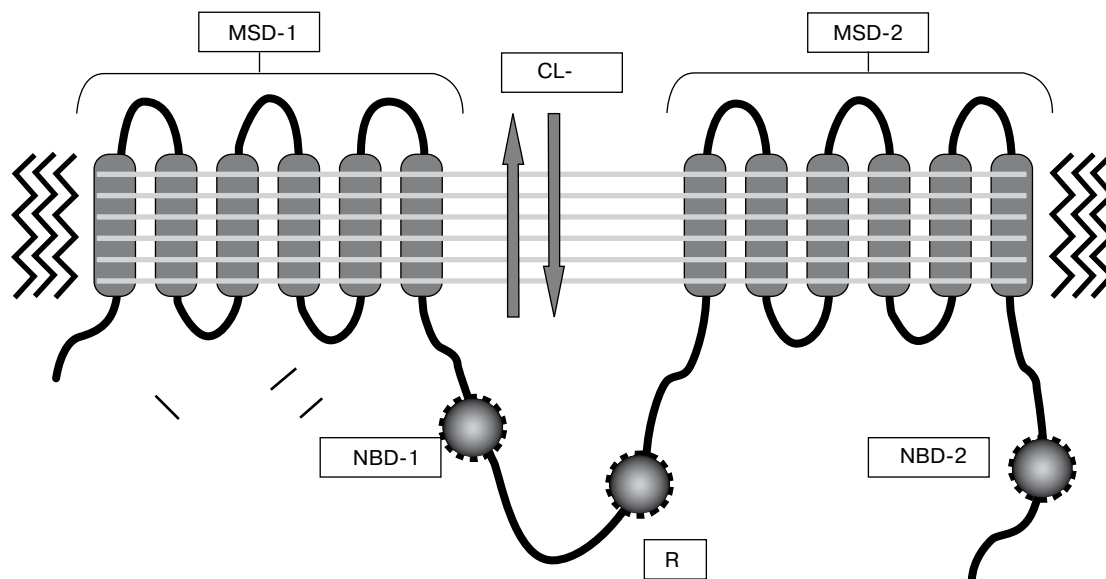


Рис. 1. Предполагаемая структура трансмембранного регулятора муковисцидоза. Пояснения в тексте.

ции нижних дыхательных путей. Патогенез и этиология пневмоний у больных МВ подробно рассматриваются в ряде обзоров [15, 16]. С разработкой в 1985 г. селективной среды для выделения *B. ceracia* значимость этого возбудителя для пациентов с МВ стала очевидной. При этом выявление *B. ceracia* в популяции таких пациентов возросло и в настоящее время составляет 6–7%, а в некоторых специализированных центрах для больных МВ достигает 20–30% [17, 18]. Однако пока остается неясным, с чем связано столь очевидное увеличение выявления возбудителя: с большей продолжительностью жизни больных или значительно лучшим выявлением возбудителя?

Инфекции, вызываемые НФБ, у больных муковисцидозом

Каждый из рассматриваемых нами видов НФБ способен вызывать развитие хронических рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с МВ. Муковисцидоз – это достаточно часто встречающееся наследственное аутосомно-рецессивное заболевание. В Великобритании, например, оно регистрируется с частотой 1 на 2500 новорожденных [19]. Заболевание является следствием дефекта гена, локализованного на длинном плече VII хромосомы. Примерно каждый двадцатый человек европейской расы является носителем мутантного ($\Delta F508$) гена муковисцидоза. Данный ген отвечает за экспрессию белка, получившего название *трансмембранный регулятор муковисцидоза* – МВТР (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regula-

tor), который осуществляет и регулирует транспорт электролитов через клеточные мембраны [20, 21]. Ген имеет длину 250 тыс. п.н. и состоит из 27 экзонов; образующийся при его экспрессии МВТР состоит из 1480 аминокислотных остатков.

МВТР является представителем семейства ABC (ATP-binding cassette) белков-переносчиков (рис. 1), которые обнаружены у млекопитающих, насекомых, дрожжеподобных грибов и бактерий. К ним, например, относятся: белки системы эффлюкса, обеспечивающего множественную лекарственную устойчивость (MDR1 – multidrug resistance), транспортные белки, связанные с процессингом антигенов (TAP1 и TAP2 – transporter associated with antigen processing), бактериальная гистидинпермеаза.

Высоко консервативная аминокислотная последовательность, наличие которой определяет принадлежность белка к семейству ABC, включает мембранный домен, содержащий 6 трансмембранных пептидов, соединенный с нуклеотид-связывающим доменом (NBD – nucleotide binding domen). Функцией последнего является связывание с АТФ и ее гидролиз, в результате чего выделяется энергия, необходимая для функционирования (открытия и закрытия) ионного (хлоридного) канала, которым является МВТР. Подобно многим представителям семейства ABC, белок МВТР состоит из тандемных повторов этой консервативной аминокислотной последовательности.

Недавно показано, что два NBD МВТР функционируют координированно, опосредуя последовательное открытие и закрытие поры ионного

канала. При этом N-концевой NBD (NBD-1) гидролизует одну молекулу АТФ, что обеспечивает открытие канала, а С-концевой NBD (NBD-2) гидролизует вторую молекулу АТФ, что приводит к закрытию канала [16]. Нуклеотид-связывающие домены МВТР содержат аминокислотные последовательности, имеющиеся у многих других белков семейств ABC и не-ABC. Однако они также содержат последовательности, которые характерны только для семейства ABC или даже только для одной подгруппы этого семейства. Наиболее консервативными последовательностями NBD у белков семейства ABC являются участок Walker A (на N-конце каждого NBD) и участок Walker B (на С-конце каждого NBD), которые участвуют в связывании и координации взаимодействия АТФ и ионов Mg^{2+} соответственно. Более того, NBD белков семейства ABC содержат уникальную для этого семейства последовательность – участок С, расположенный между участками Walker A и Walker B непосредственно выше участка Walker B. Также NBD МВТР содержит четвертую высоко консервативную последовательность, характерную только для некоторых белков семейства ABC. Она называется центральным участком и расположена посередине между участками Walker A и Walker B. В то время как мутации в участках Walker A и Walker B, а также в участке С приводят к нарушению функции белка, значение центрального участка зависит от того, о каком белке-переносчике семейства ABC идет речь. Так, например, самая распространенная мутация белка МВТР – $\Delta F508$ является мутацией центрального участка.

В дополнение к двум указанным доменам (мембранный и NBD) белок МВТР содержит регуляторный (или R) домен, который путем фосфорилирования/дефосфорилирования тех или иных остатков серина модулирует активность этого белка как ионного канала. Регуляторный домен содержат лишь некоторые белки семейства ABC.

В настоящее время описано более 1000 природных мутаций гена МВТР [22]. Они включают в себя «миссенс»-, «нонсенс»-мутации, мутации сдвига рамки считывания, сплайсинг-мутации, делеции. Мутация МВТР $\Delta F508$ является наиболее частой и составляет около 70% всех мутантных аллелей МВТР. Она представляет собой делецию в первом нуклеотид-связывающем домене (NBD-1) участка ЦТТ, который представляет собой 3-й нуклеотид кодона АТЦ (изолейцин) в позиции 507, и первые 2 нуклеотида кодона ТТТ (фенилаланин) в позиции 508. «Дикий» тип кодона АТЦ превращается в АТТ, который тоже кодирует изолейцин, поэтому нормальная последовательность кодона ГТТ (глицин)

в позиции 509 остается неизменной. В результате мутантный $\Delta F508$ МВТР не перемещается в комплекс Гольджи, что является необходимым условием для его экспрессии на клеточной мембране. Показано, что большая часть его задерживается в эндоплазматической сети, откуда он медленно проникает в промежуточный компартмент (эндоплазматическая сеть – комплекс Гольджи). В конечном счете, мутантный $\Delta F508$ МВТР, не завершивший процессинг, разрушается внутри клетки. В свою очередь, низкий уровень мембранной экспрессии МВТР в клетках, гомозиготных по аллелю $\Delta F508$, приводит к низкому или практически неопределяемому транспорту ионов хлора, что, по крайней мере отчасти, и определяет нарушение состава эпителиальных секретов у пациентов с МВ.

Аллель $\Delta F508$ МВТР чрезвычайно распространена в некоторых популяциях. Так, она встречается с частотой 2–5% среди представителей европеоидной расы. Несмотря на то, что аллель $\Delta F508$ составляет около 70% всех мутантных аллелей МВТР, существуют определенные географические различия в ее встречаемости – от низкой, составляющей 27% в Турции, до 87% – в Дании. В семьях больных МВ встречается с частотой около 25%, т.е. с величиной, характерной для аутосомно-рецессивного типа наследования [16, 19].

Хотя при МВ поражаются различные органы и системы, главной клинической проблемой является хроническая легочная инфекция, являющаяся основной причиной, приводящей к смерти больных с МВ. До конца 40-х гг. XX века хроническая легочная инфекция у пациентов с МВ была относительно редким событием. Это вероятно связано с тем, что выживаемость пациентов с этой патологией в то время была очень низкой и хроническая инфекция не успевала развиваться. Так, для больных, родившихся в 1950 г., средняя выживаемость составляла 9 мес., в период 1968–1976 гг. – уже 14–17 лет, а в настоящее время составляет более 30 лет.

Этиология хронической инфекции легких при МВ сходна для всех пациентов. В раннем детском возрасте причиной инфекции чаще являются *Staphylococcus aureus* и нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae*, а на более поздних этапах жизни – *P. aeruginosa*, *B. cepacia* и другие НФБ. Уже в 1960-е гг. в ряде сообщений было показано, что НФБ и прежде всего *P. aeruginosa* стали доминирующими бактериями, выделяемыми из дыхательных путей у больных с МВ. Это совпало с организацией специализированных центров для лечения пациентов с МВ и одновременным увеличением медианы выживаемости до 17 лет при использовании комплексной терапии. Позднее исследованиями,

проведенными в Дании, было подтверждено, что пребывание в специализированном центре является фактором повышенного риска распространения возбудителей, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных с МВ [23].

Микробиологические особенности НФБ

Способность вызывать НИ, а также инфекции у определенных групп больных позволяет полагать, что несмотря на то, что НФБ относятся к различным родам и видам, они, вероятно, должны обладать сходными характеристиками.

И действительно, анализируя свойства этих возбудителей, можно видеть, что наиболее сходными признаками их являются природная устойчивость микроорганизмов ко многим антимикробным препаратам, наличие межклеточной сигнальной системы «quorum sensing», регулирующей продукцию факторов патогенности, и способность к образованию биопленок при контакте возбудителя с различными поверхностями (в том числе макроорганизма) и при развитии персистирующей инфекции.

Устойчивость НФБ к антимикробным препаратам

Природная устойчивость ко многим антибактериальным препаратам, наиболее подробно изученная у *P. aeruginosa*, является признаком не только данного возбудителя, но характерна и для многих других представителей НФБ – *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*, *B. cepacia*. В связи с этим борьба с НИ, вызванными полирезистентными грамотрицательными бактериями, в последние 20 лет прошлого века стала значимой проблемой в экономически развитых странах.

Антибиотикорезистентные микроорганизмы являются одной из главных проблем мирового здравоохранения в связи с тем, что ряд важнейших патогенов человека в настоящее время имеют механизмы, обеспечивающие им устойчивость фактически ко всем доступным препаратам. Известно, что действие антимикробных препаратов может блокироваться вследствие следующих процессов: ферментативной инактивации препарата, образования альтернативных метаболических путей, нарушения проницаемости внешних структур микробной клетки, изменения мишени действия препарата [24]. Любой из этих механизмов устойчивости детерминируется генами, во многих случаях локализованными на конъюгативных R-плазмидах, реже – трансдуцирующими бактериофагами, способных как к внутривидовому, так и к межвидовому обмену среди циркулирующих в стационарах штаммов.

Еще один механизм устойчивости, который ста-

новится все более важным, включает мембранные системы активного выброса (эффлюкса), которые транспортируют токсические для микроорганизма продукты, в том числе и антибиотики, из микробной клетки [25, 26].

Большинство антимикробных препаратов, как природных, так и синтетических, могут являться субстратами для систем эффлюкса (фторхинолоны, хлорамфеникол, тетрациклины, беталактамы, аминогликозиды, а также некоторые антисептики, например хлоргексидин).

Также к настоящему времени описано большое число транспортных белков, включенных в системы активного выброса из клетки широкого круга антимикробных препаратов и таким образом обеспечивающих *множественную резистентность* (МР) [27].

При этом для обеспечения резистентности необходима экспрессия генов на уровне, значительно превышающем уровень их экспрессии у диких штаммов. Эти данные поддерживают предположение, что системы эффлюкса, обеспечивающие МР, обычно выполняют физиологические функции, такие как защита против низких уровней токсических гидрофобных молекул, выделяемых в естественных условиях многими организмами, или транспорт специфических метаболитов [27]. Однако для некоторых систем эффлюкса доказано, что вывод антимикробных соединений является в настоящее время первичной функцией этих систем, что обеспечивает многие патогенные бактерии защитой против антибиотиков, антисептиков и дезинфектантов.

У *P. aeruginosa* в настоящее время выявлены 4 системы эффлюкса и установлено, что основной причиной приобретения повышенной устойчивости к структурно не родственными антибиотикам являются мутации, ведущие к избыточной экспрессии белков этих систем эффлюкса (рис. 2). Один из них – MexAB-OprM имеет сложную структуру, состоящую из 3 частей, представленной цитоплазматическим компонентом «насоса» – MexB, мембранным белком слияния – MexA и каналом внешней мембраны – OprM (см. рис. 2). Этот комплекс MexAB-OprM может одновременно транспортировать антибиотики как через цитоплазматическую, так и через наружную мембрану, что обеспечивает высокоэффективный механизм устойчивости, когда он комбинируется с низкой проницаемостью наружной мембраны *P. aeruginosa* [25]. MexAB-OprM совместно с MexCD-OprJ, MexEF-OprN и MexXY образуют семейство комплексных систем эффлюкса, ответственных за множественную резистентность, которые имеют чрез-

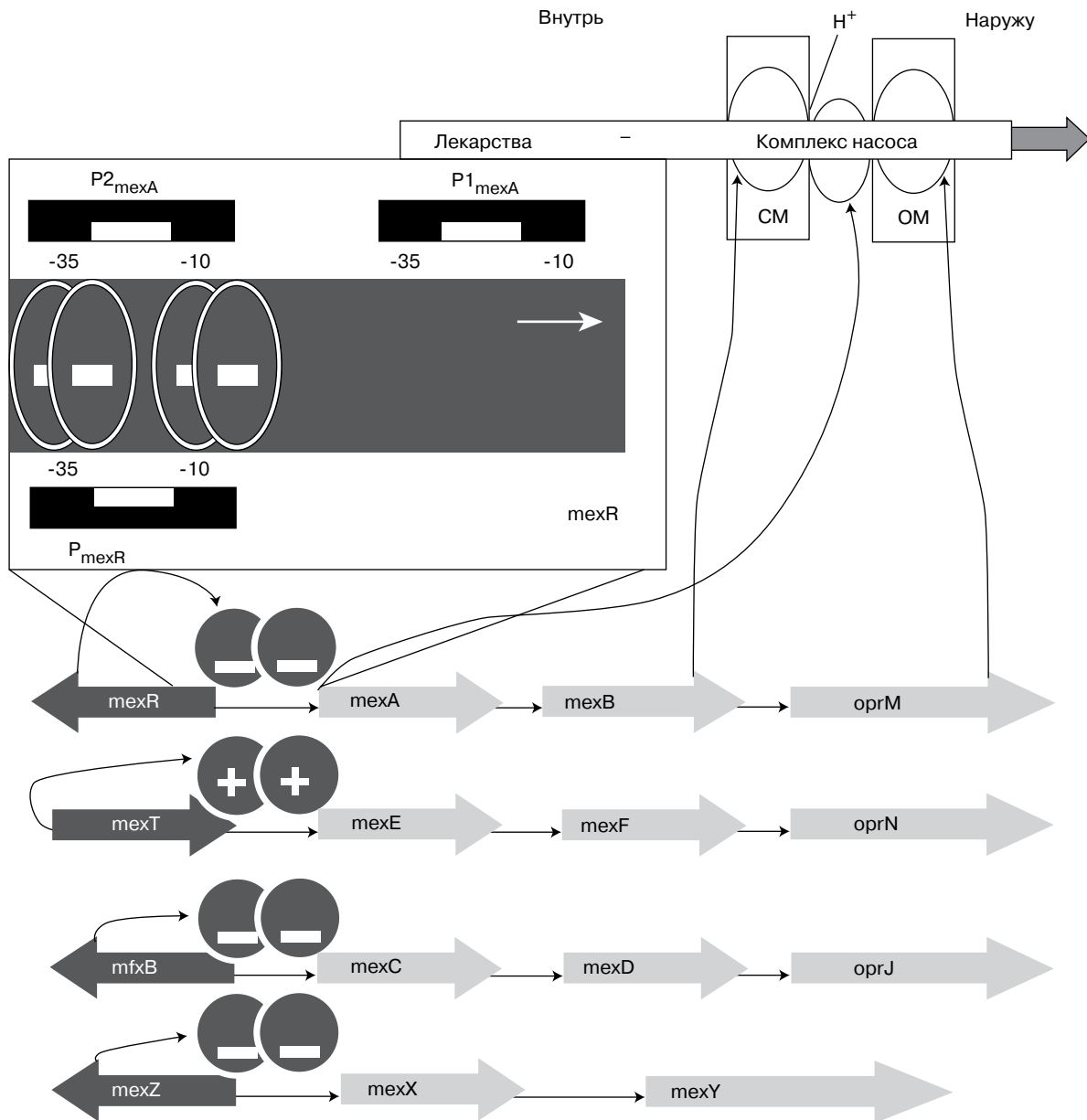


Рис. 2. Генетическая организация локусов MDR *mexR-mexAB-oprM*, *mexT-mexEF-oprN*, *mfxB-mexCD-oprJ*, *mexZ-mexXY* у *P. aeruginosa*.

Каждый оперон содержит гены (серые стрелки), кодирующие белки системы эффлюкса веществ из клетки и регулируемые продуктом вышестоящего гена (черные стрелки), который или репрессирует (–) или активирует (+) экспрессию оперона.

вычайно широкий субстратный диапазон. Каждый из оперонов имеет свой регуляторный белок транскрипции (см. рис. 2).

Системы эффлюкса могут участвовать и в других физиологических функциях, например, в экспорте вторичных метаболитов [26]. Так, продемонстрирована роль MexAB-OprM в активном выведении N-(3-оксододеканоил)-гомосерин лактона – аутоиндуктора системы «quorum sensing» у *P. aeruginosa* [28].

В дополнение к описанным выше четырем системам эффлюкса, обеспечивающим МР, большим геном *P. aeruginosa*, возможно, кодирует ряд дополнительных систем эффлюкса, которые обладают значительной гомологией с уже известными экспортерами [29–31].

Природная устойчивость к антибиотикам еще одного представителя НФБ – *Stenotrophomonas* spp. частично обусловлена системами множественного эффлюкса, в то время как повышенная экспрессия

системы SmeDEF у клинических штаммов этого вида коррелирует с повышенными значениями МПК тетрациклина, хлорамфеникола, эритромицина и хинолонов [32].

Устойчивость *Acinetobacter baumannii* к аминогликозидам, а также к ряду других антимикробных средств обусловлена наличием сложной системы эффлюкса, которая кодируется кластером генов *adeABC*.

О системах эффлюкса у *B. cepacia* сообщений пока нет, однако у одного из представителей рода *Burkholderia* – *B. pseudomallei* выявлен насос типа RND-AmrAB-OprA, который обуславливает высо-

кий уровень устойчивости к ряду антимикробных препаратов [33]. Дивергентно транскрибируемым из AmrAB-OprA является ген, кодирующий AmrR, который кодирует белок семейства TetR, который, как полагают, является репрессором транскрипции этого оперона.

Система регуляции внеклеточных факторов патогенности у *P. aeruginosa*

Установлено, что *P. aeruginosa* контролирует продукцию многих внеклеточных факторов патогенности с помощью механизма, который следит за плотностью клеток бактериальной популяции и

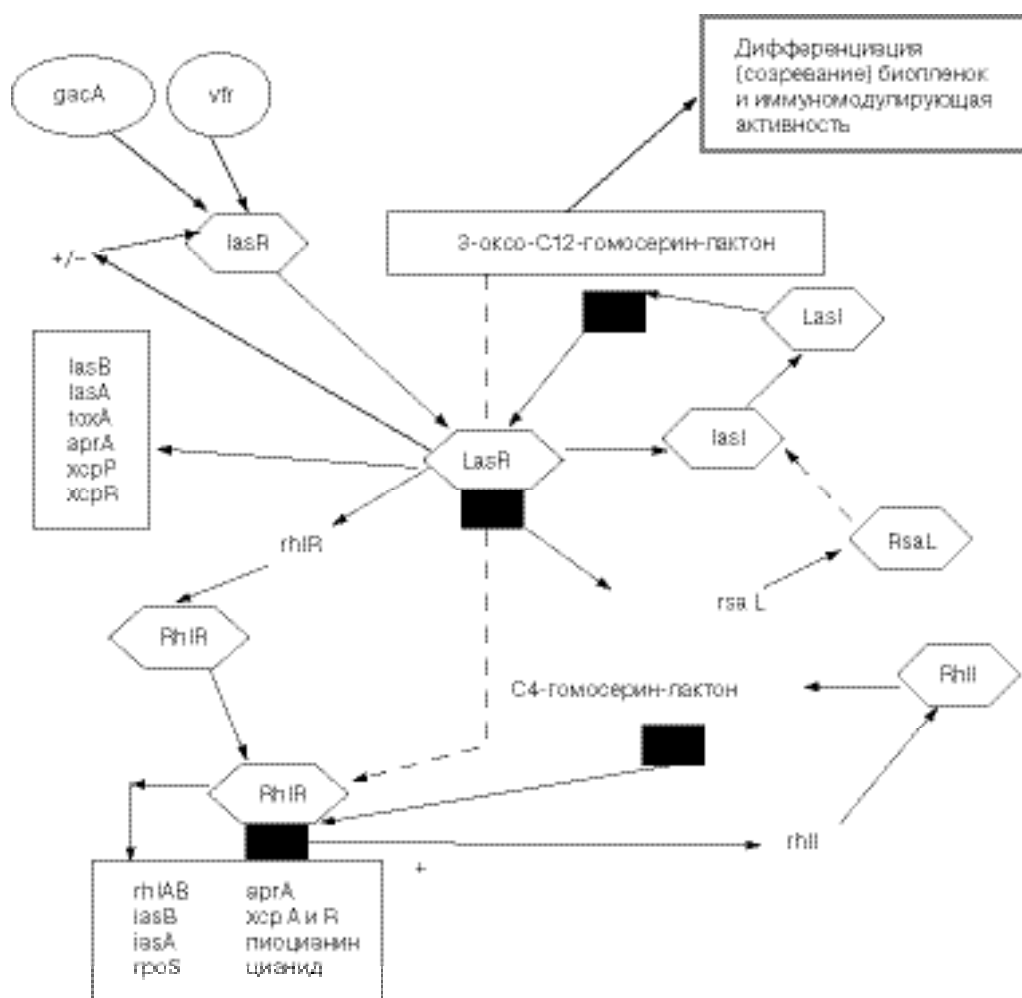


Рис. 3. Межклеточная сигнальная система *P. aeruginosa*.

В иерархическом каскаде клеточно-клеточная система *las* контролирует сигнальную систему *rhl*. Комплекс LasR/3-оксо-C12-гомосерин-лактон активирует транскрипцию *rhlR*, а 3-оксо-C12-гомосерин-лактон блокирует активацию *rhlR* с помощью C4-гомосерин-лактона. Сама система *las* положительно контролируется *vfr** и *gacA*** и негативно RsaL. 3-оксо-C12-гомосерин-лактон необходим для созревания биопленки и иммуномодулирующей активности. Обе клеточно-клеточные сигнальные системы регулируют экспрессию многочисленных генов (*lasB* – эластазы B, *lasA* – эластазы A, *toxA* – экзотоксина A, *aprA* – щелочной протеазы, *xcpP* и *xcpR* – генов хср секреторного пути, *rhlAB* – рамнозилтрансферазы, необходимой для продукции рамнолипида, *rpoS* – сигма-фактор стационарной фазы). * – *vfr* – ген, необходимый для транскрипции *lasR*; ** – *gacA* – глобальный активатор.

позволяет им взаимодействовать между собой посредством передачи межклеточных сигналов. Этот феномен дифференцированной оценки плотности популяции был назван «quorum sensing» [34, 35]. Первая подобная межклеточная сигнальная система, ответственная за контроль активности генов биолюминесценции, была описана у *Vibrio fischeri*, а вскоре подобные системы были описаны у многих грамотрицательных и грамположительных бактерий. У грамотрицательных бактерий сигнальные системы состоят из маленькой молекулы аутоиндуктора, который синтезируется с помощью синтазы аутоиндуктора, и белка, активирующего транскрипцию. Различные аутоиндукторы, описанные у грамотрицательных бактерий, представляют собой гомосерин-лактоны, отличающиеся друг от друга длиной и заменами в ацильных цепях. С увеличением плотности бактерий увеличивается и внеклеточная и внутриклеточная концентрация аутоиндуктора, при этом молекулы аутоиндуктора связываются с особым рецепторным белком (R-белок). По достижении определенной пороговой концентрации комплекс аутоиндуктор/R-белок связывается со специфическими ДНК-последовательностями генов-мишеней и увеличивает их транскрипцию. При этом увеличение экспрессии этих генов может быть 1000-кратным. Следовательно, аутоиндуктор одновременно является: 1) «языком общения» бактериальных клеток друг с другом; 2) индикатором плотности популяции и 3) регулятором активности определенных генов популяции, а не отдельных ее клеток.

Первая межклеточная система, описанная у *P. aeruginosa*, контролирует экспрессию гена *lasB*, кодирующего эластазу, и названа *las* системой (рис. 3). Эта система состоит из *lasI* – гена синтазы аутоиндуктора, которая ответственна за синтез N-[3-оксодеканонил]-L-гомосерин-лактона, и гена *lasR*, кодирующего белок, который является активатором транскрипции. Установлено, что данная система регулирует экспрессию эластазы LasB и необходима для оптимальной продукции других факторов вирулентности *P. aeruginosa*, таких как протеаза и экзотоксин А.

Помимо *las* системы *P. aeruginosa* имеет вторую межклеточную сигнальную систему, названную *rhl* системой в связи с тем, что она способна контролировать продукцию рамнолипида (Rhl). Эта система также состоит из аутоиндуктора – гомосерин-лактона, но имеющего другое строение, а именно: N-бутирил-гомосерин-лактон (ранее PAI-2), из гена синтазы аутоиндуктора и гена *rhlR*, кодирующего белок, который является активатором транскрипции. Данная система регулирует

экспрессию *rhlAB* оперона, кодирующего рамнозилтрансферазу, необходимую для продукции рамнолипида. Кроме того, эта система необходима для оптимальной продукции эластазы LasB, протеазы LasA, пиоцианина, цианида и щелочной протеазы. Следовательно, подобно *las* системе, межклеточная сигнальная *rhl* система регулирует экспрессию различных внеклеточных факторов вирулентности *P. aeruginosa* [36].

Установлено, что обе вышеописанные системы взаимодействуют друг с другом, выявлены предпочтительные промоторы, которые активирует та или иная система. Так, *las* система способна активировать *rhl* систему, что свидетельствует о том, что *las* иерархически выше *rhl*. Кроме того, N-[3-оксодеканонил]-L-гомосерин-лактон может связываться с RhlR, тем самым, блокируя связывание N-бутирил-гомосерин-лактона с его активатором транскрипции. Следовательно, *las* система контролирует *rhl* систему как на уровне транскрипции, так и на посттрансляционном уровне.

Значимость систем «quorum sensing» у *P. aeruginosa* для ее существования в макроорганизме во время острой инфекции, вероятно, связана с необходимостью преодоления защитных сил организма-хозяина. Незначительная продукция факторов патогенности небольшим числом бактерий, возможно, приводила бы к эффективному ответу хозяина, который нейтрализовал бы вирулентные свойства возбудителя и его самого. Однако координированная экспрессия генов вирулентности всей популяцией при достижении определенной плотности бактерий позволяет *P. aeruginosa* продуцировать внеклеточные факторы только тогда, когда они могут производиться в количествах, позволяющих преодолеть защитные силы макроорганизма. Изменение баланса между защитными силами и продукцией бактериальных токсинов может приводить к инвазии кровеносных сосудов, диссеминации возбудителя и синдрому системного воспалительного ответа. Даже адекватная антибиотикотерапия не всегда способна остановить течение заболевания на этом этапе, поэтому такой процесс необходимо блокировать как можно раньше, прежде чем системой «quorum sensing» не будет скоординирована экспрессия генов вирулентности.

У *B. cepacia* система «quorum sensing» вначале была выявлена у штамма III K65-2 [37, 38]. Установлено, что ген синтазы аутоиндуктора *cepIR* управляет синтезом N-октаноил-L-гомосерин-лактона (ОНЛ) и N-гексаноил-L-гомосерин-лактона (ННЛ). Регулятор транскрипции *CepR* отрицательно регулирует биосинтез сидерофора – орнибактина и положительно – протеазы, а также ОНЛ

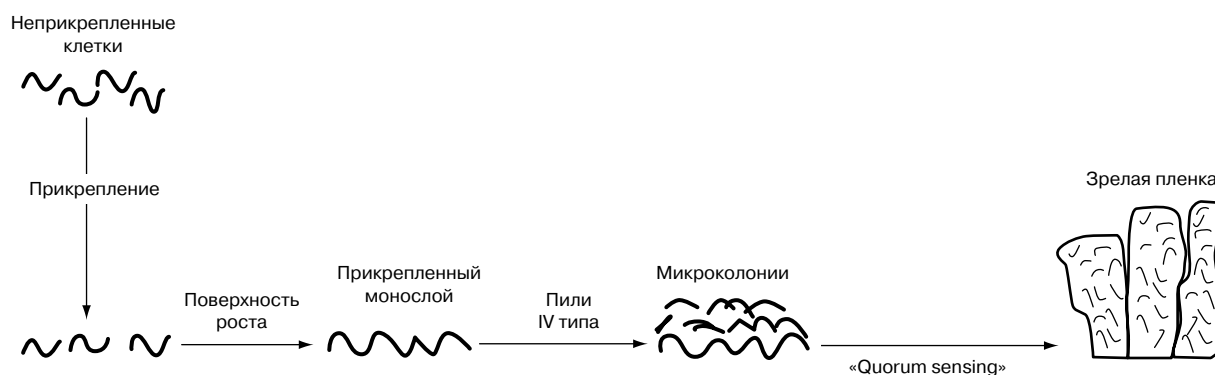


Рис. 4. Схема созревания биопленки *P. aeruginosa*.

Неприкрепленные клетки, которые соприкасаются с поверхностью, могут прикрепиться к ней. Прикрепленные клетки размножаются на поверхности и, используя специфические функции, активно формируют микроколонии. Микроколонии дифференцируются в зрелую биопленку посредством зависимого механизма системы «quorum sensing».

и NHL. Показано, что гены *cepR* и *cepI* присутствуют у геномоваров I и III *B. cepacia*, *B. stabilis* и *B. vietnamiensis*, а ген *cepR* – у *B. multivorans* и геномовара VI *B. cepacia* [39–41].

Формирование биопленки как способ выживания клинически значимых микроорганизмов

Начиная с XVII века, когда А. Левенгук описал «animaculum» в кариозном пятне собственного зуба, биопленки описаны во многих системах. Однако только в 1978 г. была сформулирована общая теория существования биопленок. Эта теория устанавливает, что большинство бактерий растут в замкнутых матрицах-биопленках, прикрепленных к поверхностям любых обеспечивающих питанием и содержащих воду экосистем, и что эти обширно связанные с поверхностью бактериальные клетки существенно отличаются от своих планктонных (свободно плавающих) двойников [42].

В течение почти 25 лет было предложено несколько определений биопленок. Последнее из них звучит следующим образом: биопленка – это микробное сообщество, состоящее из клеток, плотно прикрепленных к субстрату, поверхности или друг к другу, заключенное в матрицу внеклеточных полимерных субстанций, продуцирующих и проявляющих измененный фенотип в соответствии с уровнем роста и транскрипцией генов [43].

Последующие исследования с «дикими» и хорошо адгезирующимися штаммами показали, что гладкие поверхности колонизируются так же легко, как и шероховатые, а физические особенности поверхности очень незначительно влияют на бактериальную адгезию.

Развитие зрелой биопленки проходит через про-

граммированную серию событий (рис. 4). После прикрепления клетки размножаются, образуя монослой на твердой поверхности. Отдельные клетки далее проявляют поверхностную подвижность, зависящую от наличия пилей IV типа. В результате поверхностной подвижности *P. aeruginosa* формирует небольшие группы, названные микроколониями. Микроколонии затем дифференцируются для формирования зрелой биопленки. Микроколонии в зрелой биопленке имеют башню и грибовидную архитектуру. Клетки в этих структурах упаковываются во внеклеточные полисахаридные матрицы. Структуру биопленки пронизывают водные каналы, через которые внутрь поступают питательные вещества и удаляются продукты метаболизма. При этом внутри биопленки наблюдается значительная гетерогенность. Так, у биопленок *P. aeruginosa* выявлен огромный градиент перепада кислорода. Если на периферии биопленки кислород присутствует в измеряемых концентрациях, то в более глубоких слоях он только переносится по водным каналам. Сходные градиенты выявлены для pH и питательных веществ. Эти градиенты обуславливают физиологическую вариабельность среди отдельных клеток биопленки. Так, клетки, находящиеся в глубоких слоях биопленки, характеризуются низкой скоростью роста, а клетки на периферии растут более активно. При этом если биопленка сформировалась в слабо подвижной среде, то она имеет низкую силу натяжения и легко разрывается, тогда как биопленка, сформированная в высокоподвижной среде, имеет высокую силу натяжения и очень устойчива к разрывам.

Природа структуры биопленки и ее физиологические свойства обеспечивают входящим в ее состав микроорганизмам повышение устойчивости

Таблица 1. Чувствительность к отдельным антибиотикам планктонных бактерий и бактерий, формирующих биопленку

Микроорганизм	Антибиотик	МПК или МБК для планктонных бактерий, мг/л	Концентрация, эффективная против бактерий в биопленке, мг/л	Ссылка
<i>S. aureus</i> NCTC 8325-4	Ванкомицин	2 (МБК)	20 ^a	[44]
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Имипинем	1 (МПК)	>1024 ^b	[45]
<i>E. coli</i> ATCC 25922	Ампициллин	2 (МПК)	512 ^b	[45]
<i>P. pseudomallei</i>	Цефтазидим	8 (МБК)	800 ^a	[46]
<i>Streptococcus sanguis</i> 804	Доксициклин	0,063 (МПК)	3,15 ^c	[47]

Примечание: a – концентрация, необходимая для уменьшения популяции биопленки на 99%; b – минимальная концентрация, необходимая для эрадикации биопленки; c – концентрация, необходимая для уменьшения популяции биопленки более чем на 99%.

к антибиотикам, дезинфектантам и влиянию со стороны макроорганизма [42]. В табл. 1 представлены отличия в чувствительности планктонных бактерий и микроорганизмов в биопленке к некоторым антимикробным препаратам. Механизмы приобретенной устойчивости могут быть следующими: 1) значительное снижение проникновения антимикробного препарата в матрицу биопленки; 2) медленное размножение микроорганизмов в биопленке; 3) другие физиологические изменения, связанные с механизмом роста биопленки.

Кроме устойчивости к антимикробным препаратам, структура биопленки делает клетки бактерий в ее составе труднодоступными для атаки иммунной системы макроорганизма.

В соответствии с постулатами Коха в настоящее время нет прямых доказательств, что образование биопленки является определяющим моментом в развитии инфекции. Однако можно полагать, что биопленки играют важную роль при хронических и персистирующих бактериальных инфекциях. Для некоторых гнойно-воспалительных заболеваний, таких как периодонтиты, эндокардиты, инфекции легких при МВ, связь является достаточно выраженной, для других – менее заметной. Как уже подчеркивалось, любой из грамотрицательных неферментирующих микроорганизмов способен вызвать хроническую легочную инфекцию у больных МВ, и поэтому можно предположить, что образование биопленок для этих микроорганизмов является общим фенотипическим признаком.

Другой не менее значимой проблемой является формирование биопленок на медицинских приборах и инструментах [48]. Способностью формировать биопленки на медицинском оборудовании обладают как грамположительные (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus viridans*), так и грамотрицательные (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*) микроорганизмы [49–51]. На скорость и обширность формирования биопленок на медицинских приборах влияет ряд факторов. Среди них необ-

ходимо отметить количество контаминирующих микробных клеток, скорость потока жидкости через прибор, физико-химические характеристики поверхности и температуру окружающей среды. При этом компоненты жидкости могут менять свойства поверхности и скорость прикрепления к ней микробных клеток. Формирование биопленки начинается сразу после прикрепления клеток. Среди медицинских приборов, на которых показано формирование биопленок, наиболее значимыми являются центральные венозные катетеры, искусственные клапаны сердца и мочевые катетеры.

В ряде исследований показано, что созревание биопленки находится под контролем системы «quorum sensing» [38, 40, 52–54]. Установлено, что мутация в гене *lasI* *P. aeruginosa* резко изменяет созревание биопленки [35]. Мутанты по *lasI* не способны к синтезу N-[3-оксододеcanoил]-L-гомосерин-лактона, и развитие биопленки в таких мутантах ограничивается только стадией формирования микроколоний до их созревания в толстые структурированные скопления. Таким образом, биопленки мутантов *lasI* являются недифференцированными. Архитектура нормальной биопленки может быть восстановлена при добавлении в среду извне веществ, ответственных за «quorum sensing» (или систему коллективного восприятия) – N-[3-оксододеcanoил]-L-гомосерин-лактона.

Следует отметить, что биопленки, образуемые мутантными по гену *lasI* микроорганизмами, чувствительны к обработке додецилсульфатом натрия, в то время как биопленки, образуемые «дикими» штаммами, устойчивы к этому детергенту.

Требования полифазного таксономического подхода для идентификации и дифференциации ряда представителей НФБ

Бактерии, в настоящее время классифицируемые как представители рода *Acinetobacter*, имеют длинную историю таксономических изменений. На сегодняшний день к роду *Acinetobacter* отнесены

грамотрицательные оксидазотрицательные неферментирующие бактерии, которые ранее обозначались, по крайней мере, 15 различными наименованиями. Среди них лучше всего известны *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Moraxella glucidolica*, *Moraxella kwoffii*. Только недавно появились рациональные предложения, касающиеся таксономии этих микроорганизмов.

Род *Acinetobacter* в настоящее время определяется как включающий грамотрицательные (иногда трудно окрашиваемые) коккобактерии с содержанием в ДНК G+C 39–47 мол/%, облигатно аэробные, неподвижные, каталаза(+) и оксидаза(-) микроорганизмы. Традиционно считается, что микробный вид представляет собой группу штаммов, дающих высокую степень сходства при тестировании их с помощью методов, определяющих фенотипические признаки. Однако в настоящее время является общепринятым, что гибридизация нуклеиновых кислот и секвенирование обеспечивают наиболее достоверные данные для обозначения вида и определения родства между различными организмами [2]. На основании ДНК-критериев сходства внутри рода *Acinetobacter* выявлено 18 ДНК-ДНК гомологичных групп (геномовидов). Семь из этих геномовидов получили формальные видовые наименования. Показано, что группы 1, 2, 3 и 13TU характеризуются очень высокой степенью генетического родства и поэтому некоторыми исследователями обозначаются как комплекс *A. calcoaceticus* – *A. baumannii* [3, 7]. Многочисленными исследованиями установлено,

Таблица 2. Виды и геномвары комплекса *B. cepacia* [2]

Геномвар	Вид
I	<i>B. cepacia</i>
II	<i>B. multivorans</i>
III	<i>B. cenocepacia</i>
IV	<i>B. stabilis</i>
V	<i>B. vietnamiensis</i>
VI	<i>B. dolosa</i>
VII	<i>B. ambifaria</i>
VIII	<i>B. anthina</i>
IX	<i>B. pyrrocinia</i>

что *A. baumannii* является главным геномовидом, связанным со вспышками НИ. При исследовании 584 штаммов *Acinetobacter* spp., выделенных от 420 больных в 12 различных стационарах в течение одного года, 426 (72,9%) штаммов были идентифицированы как *A. baumannii*. 208 из этих штаммов были выделены из дыхательных путей, 113 – из

крови, 70 – из ран и 35 – из других органов и тканей. Остальные 158 штаммов принадлежали к другим видам *Acinetobacter*: 55 – к геномовиду 3, 29 – к *A. johnsonii* и 21 – к *A. kwoffii*.

Хотя *A. baumannii* в настоящее время считается видом, имеющим наибольшую клиническую значимость, трудно оценивать данные из более ранней литературы, чтобы сказать с определенностью о каких культурах сообщалось в 1980 г., когда описывали *A. anitratum*. Даже сейчас многие сообщения об инфекциях, вызываемых *A. baumannii*, не включают всех необходимых специфических тестов, чтобы с уверенностью можно было говорить об этом виде.

S. maltophilia по культуральным свойствам напоминает *B. cepacia* и может выращиваться на многих плотных питательных средах (кровяной агар, агар МакКонки, селективная среда для *B. cepacia*). Для биохимической идентификации могут быть использованы системы API 20NE (BioMerieux) или PASCO (Difco).

Подобно роду *Acinetobacter* бактерии рода *Burkholderia* также претерпели ряд таксономических изменений, а существующая классификация не является окончательной и завершенной. Сразу после получения родового и видового названий в 1992 г. (*Pseudomonas cepacia* → *Burkholderia cepacia*) штаммы *B. cepacia* были подразделены на несколько геномваров, которые в дальнейшем получили видовые наименования (табл. 2). Последними получившими видовые наименования были *B. cenocepacia* и *B. dolosa*, но несомненно, что число видов данного рода еще будет возрастать. В связи с этим *B. cepacia* предложено называть бактериями комплекса *B. cepacia*. Некоторые представители этого комплекса способны вызывать тяжелые инфекции у больных МВ. Идентификация и дифференциация бактерий комплекса *B. cepacia* осуществляется с помощью ряда фенотипических и генотипических методов, доступных далеко не каждой клинической микробиологической лаборатории [41]. В связи с этим можно полагать, что истинные показатели НИ, вызываемые этим возбудителем, особенно в ОРИТ, даже в экономически развитых странах значительно выше, чем о них сообщается в научной литературе и статистических отчетах.

Эпидемиологические особенности инфекций, вызываемых НФБ

Основным признаком большинства видов грамотрицательных НФБ, вероятно, можно считать то, что они вызывают инфекции у определенных контингентов пациентов (прежде всего, пациентов с иммунодефицитами), в связи с чем чаще выявляются в специализированных отделениях.

Исключением является *P. aeruginosa*, занимающая 4-е место по частоте среди возбудителей НИ в целом и 1-е место среди микроорганизмов, вызывающих нозокомиальные пневмонии.

Важным признаком является природная устойчивость НФБ ко многим антибиотикам. Это связано с тем, что для многих микроорганизмов основной экологической нишей является почва, а среди почвенных микроорганизмов известно достаточно большое число штаммов-продуцентов антибиотиков, а также с многообразием у этих представителей различных внехромосомных элементов (например, плазмид), способных нести в составе генома детерминанты лекарственной устойчивости. Помимо хорошо известных механизмов резистентности к антимикробным препаратам у НФБ распространены системы эффлюкса, роль которых в множественной резистентности к антибиотикам, антисептикам и дезинфектантам в последние годы признается крайне важной.

Наличие ряда особенностей у НФБ отражается на эпидемиологии инфекций, вызываемых этими возбудителями. Так, постоянное обсеменение госпитальной среды носителями, разнообразные механизмы устойчивости к антимикробным препаратам и способность длительно персистировать в окружающей среде позволяют этим микроорганизмам быстро адаптироваться в больничной среде [55, 56].

По нашим данным, в каждой из обследованных нами клиник Москвы циркулируют одновременно несколько генотипов штаммов *B. cepacia* [41]. При такой дивергентности возбудителей для эффективной борьбы с НИ в стационаре необходимо внедрение системы молекулярно-микробиологического мониторинга для своевременного выявления новых эпидемических штаммов возбудителей. Налаживание такого мониторинга является тем более необходимым, что, как подчеркивалось выше, некоторые НФБ требуют для идентификации и дифференциации полифазного таксономического подхода и только при его использовании может быть выявлена истинная значимость этих микроорганизмов как возбудителей НИ. Высокая степень носительства НФБ предъявляет требования к медицинскому персоналу, аналогичные требованиям при стафилококковом носительстве.

Необходимо помнить, что ряд НФБ способны контаминировать медицинские приборы, образуя биопленки, устойчивые к антибиотикам и дезинфектантам. Использование таких приборов для проведения тех или иных лечебных процедур может также приводить к развитию НИ у отдельных больных, а в случае использования медицинских приборов коллективного пользования и к вспышкам НИ.

Заключение

P. aeruginosa, *Acinetobacter* spp., *B. cepacia*, *S. maltophilia* имеют целый ряд общих признаков, в связи с чем еще 10 лет назад многие из них входили в род *Pseudomonas* spp. Общим признаком грамотрицательных НФБ является прежде всего то, что они могут существовать фактически в любой из экологических ниш – почве, воде, воздухе, в тканях и органах животных и растений, демонстрируя этим свои впечатляющие компенсаторные возможности. Некоторые из этих «компенсаторных систем» нам известны. К ним относятся рассмотренные в статье межклеточная сигнальная система «quorum sensing», детерминанты устойчивости к антимикробным препаратам, многочисленные факторы патогенности. Благодаря всему этому НФБ способны существовать не только в естественных экологических нишах, но и в искусственных, созданных человеком – больничной среде, медицинских приборах и инструментах, предметах бытовой техники (кондиционеры и др.). В определенных условиях такое существование приводит к развитию инфекций. При этом распространение НФБ в больничной среде, в связи с их устойчивостью к различным условиям внешней среды и способностью распространяться горизонтально через предметы или руки больных и медперсонала, является достаточно значимым, а экономический ущерб, связанный с распространенностью НИ, вызываемых этими возбудителями, ежегодно только в США измеряться сотнями миллионов долларов.

За исключением *P. aeruginosa*, способной вызывать НИ фактически в любой возрастной группе и в любом специализированном отделении, другие НФБ вызывают инфекции фактически только у определенных групп пациентов – с муковисцидозом, первичными и вторичными иммунодефицитами, больных со злокачественными новообразованиями, хронической гранулематозной болезнью, гемобластозами. Одним из важнейших методов борьбы с инфекциями, вызванными НФБ, должна являться организация системы постоянного молекулярно-микробиологического мониторинга в ЛПУ для своевременного выявления новых эпидемических штаммов. В специализированных отделениях, где лечат таких больных, должна применяться более жесткая система противоэпидемических мероприятий, направленных на борьбу с НИ.

Одним из существенных признаков инфекционных заболеваний XXI века ученые считают появление новых множественноустойчивых штаммов, для которых лечащий врач не будет способен найти эффективный антибиотик [24, 30, 57]. По нашему

мнению, именно НФБ, ввиду наличия у них природной устойчивости ко многим антимикробным препаратам и множества внехромосомных детерминант устойчивости, будут представлять основную проблему в терапии НИ.

Неспособность во многих лабораториях точно идентифицировать бактерии комплексов *Acinetobacter* и *B. cepacia* оставляют этих возбудителей НИ за пределами внимания госпитальных эпидемиологов, что, с одной стороны, скрывает истинную картину заболеваемости НИ в ЛПУ,

создавая состояние мнимого благополучия, а с другой стороны, не позволяет детально изучить эпидемиологию НИ, вызываемых НФБ. В связи с этим представляется целесообразным создание специализированных референтных лабораторий. Можно полагать, что с созданием таких лабораторий будут значительно лучше изучены микробиологические и эпидемиологические аспекты НИ, вызываемых неферментирующими грамотрицательными бактериями.

Литература

1. Kiska D.L., Gilligan P.H. *Pseudomonas*. In: Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Tenover F.C., Tenover F.C., eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 719-728.
2. Gilligan P.H., Lum G., Vandamme P.A.R., Whittier S. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, *Pandorea*, and *Acidovorax*. Ibid. p. 729-748.
3. Schreckenberger P.C., Daneshvar M.I., Weyant R.S., Hollis D.G. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative gram-negative rods. Ibid. p. 749-779.
4. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л. и др. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Пособие для врачей. Смоленск: Боргес; 2002. 22 с.
5. Quinn J.P. Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens. Clin Infect Dis 1998; 27 (Suppl.):S117-S124.
6. Osmon S., Ward S., Fraser V.J., Kollef M.H. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. Chest 2004; 125:607-16.
7. Bergogne-Berezin E., Towner K.J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9:148-65.
8. Seifert H., Dijkshoorn L., Gerner-Schmidt P., Pezler N., Tjernberg I., Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin; comparison of phenotypic and genotypic identification methods. J Clin Microbiol 1997; 35:2819-25.
9. McDonald L.C., Banerjee S.N., Jarvis W.R. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. Clin Infect Dis 1999; 29:1133-7.
10. Denton M., Todd N.J., Kerr K.G., et al. Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples. J Clin Microbiol 1998; 36:1953-8.
11. Denton M., Kerr K.G. Microbiology and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev 1998; 11:57-80.
12. Valdezate S., Vindel A., Maiz L. Persistence and variability of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998. Emerg Infect Dis 2001; 7:113-22.
13. VanCouwenberghe C.J., Farver T.B., Cohen S.H. Risk factors associated with isolation of *Stenotrophomonas (Xantomonas) maltophilia* in clinical specimens. Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18:316-21.
14. Apisarnthanarak A., Mayfield J.L., Garison T., et al. Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24:269-74.
15. Govan J.R.W., Hughes J.E., Vandamme P. *Burkholderia cepacia*: medical, taxonomic and ecological issues. J Med Microbiol 1996; 45:395-407.
16. Luczak J.B., Cannon C.L., Pier G.B. Lung infections associated with cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2002; 15:194-222.
17. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1999 Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, 2000.
18. Jones A.M., Todd M.E., Webb A.K. *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. Eur Respir J 2001; 17:295-301.
19. Bentranpetit J., Calafell F. Genetic and geographical variability in cystic fibrosis: evolutionary considerations. Ciba Found Symp 1996; 197:97-114; discussion 114-118.
20. Bear C.E., Li C.H., Kartner N., et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Cell 1992; 68:809-18.
21. Cahill P., Nason M.W., Ambrose C., et al. Identification of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator domains that are important for interactions with ROMK2. J Biol Chem 2000; 275:16697-701.
22. Pier G.B. CFTR mutations and host susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* infection. Curr Opin Microbiol 2002; 5:81-6.
23. Frederiksen B., Koch C., Hoiby N. Changing epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). Pediatr Pulmonol 1999; 28:159-66.

24. Davies J.E. Origins, acquisition and dissemination of antibiotic resistance determinants. In: Chadwick D.J, editor. Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread. Chichester (UK): John Wiley and Sons Ltd.; 1997. p. 15-35.
25. Grkovic S., Brown M.H., Skurray R.A. Regulation of bacterial drug export systems. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002; 66:671-701.
26. Jack D.L., Yang N.M., Saier M.H. Jr. The drug/metabolite transporter superfamily. *Eur J Biochem* 2001; 268:3620-39.
27. Neyfakh A.A. Mystery of multidrug transporters: the answer can be simple. *Mol Microbiol* 2002; 44:1123-30.
28. Pearson J.P., Van Delden C., Iglewski B.H. Active efflux and diffusion are involved in transport of *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signals. *J Bacteriol* 1999; 181:1203-10.
29. FitzSimmons S.C. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *Curr Probl Pediatr* 1994; 24:171-9.
30. Masuda N., Sakagawa E., Ohya S. Outer membrane proteins responsible for multiple drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:645-9.
31. Poole K. Multidrug efflux pump and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2001; 3:255-64.
32. Zhang L., Li X.Z., Poole K. SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3497-503.
33. Moore R.A., DeShazer D., Reckseidler S., et al. Efflux-mediated aminoglycoside and macrolide resistance in *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:465-70.
34. Albus A.M., Pesci E.C., Runyen-Janecky L.J., et al. Vfr controls quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 1997; 179:3928-35.
35. Van Delden C., Iglewski B.H. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:561-70.
36. Bertani I., Sevo M., Kojic M., Venturi V. Role of GacA, LasI, RhlI, Ppk, PsrA, Vfr and ClpXP in the regulation of the stationary-phase sigma factor rpoS/RpoS in *Pseudomonas*. *Arch Microbiol* 2003; 180:264-71.
37. Gotschlich A., Huber B., Geisenberger O., et al. Synthesis of multiple N-acylhomoserine lactones is widespread among members of the *Burkholderia cepacia* complex. *Syst Appl Microbiol* 2001; 24:1-14.
38. Huber B., Riedel K., Hentzer M., et al. The cep quorum-sensing system of *Burkholderia cepacia* H111 controls biofilm formation and swarming motility. *Microbiology* 2001; 147:2517-28.
39. Conway B. A., Greenberg E.P. Quorum sensing signals and quorum sensing genes in *Burkholderia vietnamiensis*. *J Bacteriol* 2002; 184:1187-91.
40. Lutter E., Lewenza S., Dennis J.J., et al. Distribution of quorum-sensing genes in *Burkholderia cepacia* complex. *Infect Immun* 2001; 69:4661-6.
41. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Бактерии комплекса *Burkholderia cepacia*: особенности диагностики, генома и метаболизма. Молекулярная генетика, микробиология, вирусология 2003; (2):3-10.
42. O'Toole G., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54:49-79.
43. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:167-93.
44. Williams I., Venables W.A., Lloyd D., et al. The effects of adherence to silicone surfaces on antibiotic susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Microbiology* 1997; 143:2407-13.
45. Ceri H., Olson M.E., Stremick C., et al. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol* 1999; 37:1771-6.
46. Vorachit M., Lam K., Jayanetra P., Costerton J.W. Resistance of *Pseudomonas pseudomallei* growing as a biofilm on silastic disks to ceftazidime and co-trimoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:2000-2.
47. Larsen T., Fiehn N.-E. Resistance of *Streptococcus sanguis* biofilms to antimicrobial agents. *APMIS* 1996; 104:280-4.
48. Donlan R.M. Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:277-81.
49. Brooun A., Liu S., Lewis K. A dose-response study of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:640-6.
50. Drenkard E., Ausubel F.M. *Pseudomonas* biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation. *Nature* 2002; 416:740-3.
51. Xu K.D., McFeters G.A., Stewart P.S. Biofilm resistance to antimicrobial agents. *Microbiology* 2000; 146:547-9.
52. Conway B.A., Venu V., Speert D.P. Biofilm formation and acyl homoserine lactone production in the *Burkholderia cepacia* complex. *J Bacteriol* 2002; 184:5678-85.
53. Davies D.G., Parsek M.R., Pearson J.P., et al. The involvement of cell-to cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998; 280:295-8.
54. Singh P.K., Schaeer A.L., Parsek M.R., et al. Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. *Nature* 2000; 407:762-4.
55. Laing F.P.Y., Ramotar K., Read R.R., et al. Molecular epidemiology of *Xanthomonas maltophilia* colonization and infection in the hospital environment. *J Clin Microbiol* 1995; 33:513-8.
56. Liang X., Pharm X., Olsen M.V., Lory S. Identification of genomic island present in the majority of pathogenic isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2001; 183:843-53.
57. Jones A.M., Govan J.R.W., Doherty C.J., et al. Spread of a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* in an adult cystic fibrosis unit. *Lancet* 2001; 358:557-8.

УДК 615.33-577.182.62

Спирамицин: место в современной химиотерапии (классика и современность)

Л.С. Страчунский, А.В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Спирамицин является классическим представителем 16-членных макролидов, который был синтезирован еще в 1954 г. Тем не менее, он до сих пор сохраняет свое клиническое значение благодаря высокой активности в отношении типичных возбудителей инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, активности в отношении атипичных микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных и мочевых путей, а также в отношении простейших (токсоплазмы, криптоспоридии). Создание высоких концентраций в тканях, накопление внутри клеток, низкое связывание с белками, отсутствие

лекарственных взаимодействий позволяют с успехом применять спирамицин. Безопасность его применения подтверждена в многочисленных клинических исследованиях, в том числе у беременных. Имеющийся опыт клинического применения спирамицина в различных странах мира, включая Россию, позволяет использовать его при широком спектре показаний в пульмонологии, гинекологии, акушерстве, педиатрии, дерматовенерологии и стоматологии.

Ключевые слова: спирамицин, макролиды, обзор.

Spiramycin: Place in the Modern Chemotherapy (the Classic and the Present)

L.S. Stratchounski, A.V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Spiramycin is a classic representative of the 16-membered macrolides, that was synthesized in 1954. Nevertheless it keeps clinical significance due to the high activity against typical causative agents of respiratory tract, skin and soft tissues infections, activity against atypical pathogens, which cause infections of the respiratory and urinary tract, and also against protozoa (toxoplasma, cryptosporidium). High tissue concentrations, intracellular accumulation, low protein binding, lack of

drug interactions permits benefit usage of spiramycin. The safety profile was confirmed in a great number of clinical trials, including pregnant. An exist experience of clinical usage of spiramycin in different countries, including Russia, allows to use it in a variety of indications in pulmonology, gynecology, obstetrics, pediatrics, dermatology, and stomatology.

Key words: spiramycin, macrolides, review.

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов
НИИ антимикробной химиотерапии
Тел.: (0812) 61 13 01
Эл. почта: veselov@antibiotic.ru

Макролиды являются одними из наиболее часто используемых антибиотиков при большом спектре различных инфекционных заболеваний. В отличие от пенициллинов и цефалоспоринов, этот класс препаратов действует не только на такие «типичные» бактерии, как пневмококки и стафилококки, но и на атипичные внутриклеточные возбудители (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы) и некоторые простейшие. Макролиды отличаются способностью создавать высокие внутриклеточные концентрации, что наиболее выражено у 16-членных макролидов (спирамицин, мидекамицин и др.) [1–3].

Структура спирамицина

Спирамицин является природным антибиотиком, который был получен в 1954 г. из *Streptomyces ambofaciens* и состоит из трех близких по химической структуре соединений: спирамицин I, спирамицин II и спирамицин III, главным из которых является спирамицин I (63%) [4]. В основе его структуры лежит лактонное кольцо из 16 атомов углерода, к которому присоединены три углеводных остатка: форозамин, микаминоза и микароза (рис. 1).

Особенности механизма действия и спектр активности

Механизм антибактериального действия спирамицина связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы. В отличие от 14-членных макролидов (эритромицин, кларитромицин) спирамицин способен соединяться не с одним, а с тремя (I–III) доменами 50S субъединицы [2, 5], что обеспечивает более стойкое связывание с рибосомой и длительный антимикробный эффект. По спектру антимик-

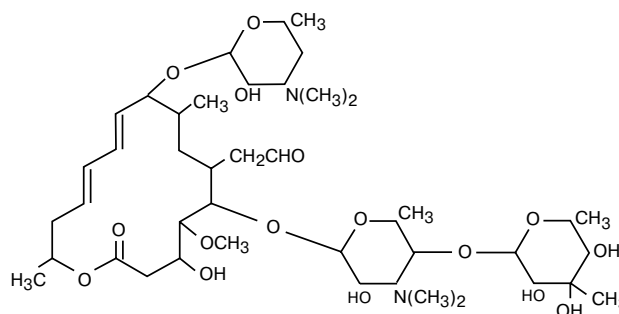


Рис. 1. Структура спирамицина.

робной активности спирамицин близок к эритромицину, однако имеет ряд особенностей, представленных в таблице 1 [6].

Грамположительные кокки. Спирамицин активен в отношении *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, включая большинство штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам. В целом, в России, по данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС, проводимого НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии и Научно-методическим центром Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности в 1999–2005 гг., уровень устойчивости пневмококков к спирамицину варьировал от 2% в 1999–2000 гг. до 4,5% в 2004–2005 гг. [7], что ниже по сравнению с устойчивостью к 14- и 15-членным макролидам (табл. 2). Аналогичные тенденции наблюдаются по активности спирамицина в отношении *S. pyogenes*: нечувствительность к данному препарату находится на стабильно низком уровне, составляя 2% [8]. Более высокую актив-

Таблица 1. Сравнительная антибактериальная активность макролидов (МПК₉₀, мг/л) [6]

Микроорганизм	Эритромицин	Рокситромицин	Азитромицин	Мидекамицин	Спирамицин
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1–1	0,1–2	0,25–1	0,5–2	0,25–1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,01–0,25	0,06–0,25	0,03–0,1	0,1–2	0,1–2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,01–0,25	0,01–4	0,03–0,25	–	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5–4	0,5–8	0,5–У	1–4	2–4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,03–0,5	0,03–2	0,03–2	–	2–4
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,03–1	0,03–2	0,01–0,06	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5–8	0,5–16	0,25–2	1–4	2–8
<i>Escherichia coli</i>	8–32	У	0,5–2	У	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Р	Р	Р	Р	Р
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,1–16	0,25–64	0,5–16	2–32	–

Примечание: У – устойчив.

Таблица 2. Сравнительная активность макролидов в отношении пневмококков в России [7]

Препарат	Ч, %	УР, %	Р, %
Эритромицин	94	0	6
Кларитромицин	94	0,5	5,5
Азитромицин	94	0,5	5,5
Мидекамицин	96	3	1
Мидекамина ацетат	94	4	2
Спирамицин	98	0	2

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умереннорезистентные, Р – резистентные.

ность спирамицина и других 16-членных макролидов в отношении грамположительных кокков можно объяснить тем фактом, что в России преимущественно циркулируют штаммы с механизмами резистентности, обусловленными генами *mef* (кодирующими так называемые системы эффлюкса, или активного выброса), которые обуславливают устойчивость к 14- и 15-членным макролидам при сохранении чувствительности к 16-членным макролидам и линкозамидам. Следует также отметить, что спирамицин активнее эритромицина и многих других макролидов против пенициллинорезистентных зеленящих стрептококков: МПК₉₀ эритромицина, кларитромицина, рокситромицина, азитромицина и мидекамина составляет >128 мг/л, а спирамицина – 8 мг/л [9]. По *in vitro* активности в отношении *S. aureus* спирамицин несколько уступает эритромицину.

Грамположительные палочки. К спирамицину чувствительны *Listeria monocytogenes* (МПК₉₀ 1–4 мг/л) и *Corynebacterium diphtheriae*.

Грамотрицательные кокки. Спирамицин *in vitro* активен в отношении *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* и *Moraxella catarrhalis*.

Грамотрицательные палочки. Несколько уступает эритромицину по активности против *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* и *Helicobacter pylori*. Чувствительность к нему *H. influenzae*

примерно в 2–4 раза ниже, чем к эритромицину, причем она может зависеть от рН среды, наличия в ней белка и от микробного числа [10].

Атипичные возбудители. Спирамицин активен в отношении *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. В отношении *Mycoplasma pneumoniae* МПК₉₀ спирамицина и большинства других макролидов, включая эритромицин, кларитромицин и азитромицин, составляет менее 0,015 мг/л, в отношении *Mycoplasma hominis* – 32–64 мг/л (табл.3). Он несколько менее активен *in vitro*, нежели другие макролиды, в отношении *Legionella pneumophila* и *Ureaplasma urealyticum* [3, 11].

Анаэробы. Наибольшей чувствительностью к спирамицину обладают *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium* spp., *Porphyromonas* spp. Против многих из этих анаэробов спирамицин проявляет синергизм в сочетании с метронидазолом [12].

Простейшие. Один из наиболее активных антибиотиков в отношении *Toxoplasma gondii* и *Cryptosporidium* spp. [13, 14].

«Парадокс спирамицина»

По результатам большого числа клинических исследований, спирамицин эффективен при многих заболеваниях, вызванных возбудителями, проявляющими умеренную или даже низкую к нему чувствительность *in vitro*. На основании этого была выдвинута концепция о «парадоксе спирамицина» [15], которая объясняет его более высокую клиническую эффективность по сравнению с умеренной микробиологической активностью *in vitro*, что связано с комплексом факторов (табл. 4):

- создание высоких и длительно сохраняющихся концентраций в тканях [16];
- накопление в больших количествах внутри клеток, что обеспечивает бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей. Депонируясь в макрофагах и нейтрофилах, спирамицин поступает в очаг воспаления, кроме этого, он также усиливает фагоцитарную активность [17];

Таблица 3. Активность макролидов (МПК₉₀, мг/л) в отношении атипичных возбудителей

Препарат	<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. hominis</i>	<i>M. genitalium</i>	<i>C. trachomatis</i>	<i>L. pneumophila</i> *
Эритромицин	<0,015	>64	>64	0,06	0,008–0,25
Кларитромицин	<0,015	>64	>64	0,007	0,03–0,06
Азитромицин	<0,015	32–>64	<0,015–0,03	0,125	0,004–0,06
Спирамицин	<0,015–0,25	32–>64	0,12–1	0,5	8–64

Примечание: * разброс значений МПК.

Таблица 4. Факторы, обеспечивающие эффективность спирамицина *in vivo* [16]

Факторы	Обеспечиваемый эффект
Высокие тканевые концентрации	Высокий ингибирующий коэффициент – тканевая концентрация/МПК Действие на возбудителя при высокой МПК <i>in vitro</i>
Высокие внутриклеточные концентрации	«Цидное» действие на внутриклеточные возбудители
Высокие концентрации в нейтрофилах и макрофагах	Транспорт в очаги воспаления. Усиление функций фагоцитарных клеток: хемотаксиса, фагоцитоза, киллинга. Синергизм антибактериального действия спирамицина и фагоцитов
Постантибиотический эффект	Повышение активности против <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Постантибиотический суб-МПК эффект	Снижение адгезивных свойств стрептококков и стафилококков
Иммуномодулирующее действие	Супрессия Т-лимфоцитов Торможение образования интерлейкина-2 Снижение риска аутоиммунных поражений
Повышение активности в присутствии сыворотки крови	Действие на возбудителя при высокой МПК <i>in vitro</i>

Таблица 5. Фармакокинетические параметры спирамицина [25]

Параметр	Доза спирамицина		
	1 г внутрь	2 г внутрь	0,5 г внутривенно
C _{max} , мг/л	0,96 (0,39-1,38)	1,65/3,1* (0,89-3,38)	2,28 (1,54-2,88)
T _{max} , ч	3,0 (3-4)	4,0 (2-5)	
T _{1/2} , ч	5,37 (1,96-7,06)	6,23 (3,87-8,31)	5,54 (4,58-6,51)

Примечание: T_{max} – время достижения пиковой концентрации в сыворотке крови; C_{max} – пиковая концентрация;

T_{1/2} – период полувыведения;

* по J. Kavi и соавт. [24].

• ярко выраженный постантибиотический эффект, то есть сохранение подавляющего действия на размножение бактерий даже после снижения концентрации препарата ниже МПК. В этом отношении спирамицин превосходит многие другие макролиды [18];

• иммуномодулирующий эффект, основанный на способности снижать образование интерлейкина-2 и стимулировать фагоцитоз [18, 19].

Механизмы резистентности

Одним из основных механизмов резистентности микроорганизмов к 14-членным макролидам является модификация мишени, заключающаяся в метилировании 23S-рибосомальной РНК в результате действия бактериальных метилаз – MLS_B-тип резистентности, что обуславливает резистентность к 14-, 15-, 16-членным макролидам и линкозамидам. Спирамицин и другие 16-членные макролиды обладают низким потенциалом индукции метилаз, вследствие чего считается, что при их применении существует более низкая вероятность развития резистентности, обусловленной этим механизмом [20]. Как уже отмечалось ранее, спирамицин сохраняет активность в отношении штаммов с механиз-

мами резистентности, обусловленными *mef*-генами. Необходимо также помнить о наличии значительно более редких механизмов резистентности, связанных с нарушением проницаемости клеточной стенки (*S. epidermidis*), ферментативной инактивацией, заменой нуклеотидов в 23S рРНК и мутациями в консервативных последовательностях рибосомальных белков L4, L16 и L22 [2, 21–23].

Фармакокинетика

Спирамицин, по сравнению с эритромицином, значительно более стабилен в кислой среде. Он не подвергается разрушающему действию соляной кислоты в желудке, но может под ее влиянием частично ионизироваться, вследствие чего замедляется всасывание. Абсорбция спирамицина происходит не только в проксимальных, но и в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта [24].

Пиковая концентрация в крови развивается в среднем через 3–4 ч после его применения внутрь. Ее величина зависит от дозы: при приеме 1 г она составляет 0,39–1,38 мг/л, при приеме 2 г – 0,89–3,38 мг/л (табл. 5). При приеме одной дозы в 1 г площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) составляет 10,8 мг·ч/л. Пища не оказывает влия-

Таблица 6. Концентрации спирамицина в тканях после приёма внутрь [10]

Ткань/среда	Доза, г/день	Длительность приёма, дни	Время после приёма, ч	Концентрация в ткани/среде (мг/кг)
Предстательная железа	2	16	12	21
	3	10	240	1,7
Мышцы	2	16	12	27
Кости	1	-	12	5,3
	3	10	240	1,7
Селезёнка	3	10	240	6,8
Печень	3	10	240	5,9
Почки	3	10	240	6,1
Лёгкие	3	2	18	45
	3	10	240	1,5
Бронхиальный секрет	1	2	1	2*
	1	2	6	6*
Миндалины	3	1	-	29,5

Примечание: * концентрация – в мг/л.

Таблица 7. Концентрации спирамицина в тканях верхних дыхательных путей [16]

Ткани	Доза	Концентрация в ткани, мг/кг
Дети		
Слизистая синусов	50, 75 мг/кг	8–14
Миндалины, аденоиды	100 мг/кг	15–49
Взрослые		
Миндалины	3 г	21,5–40
Нормальная слизистая синусов	2 г	2–8,8
Инфицированная слизистая синусов	3 г	21,5–40
Гиперплазированная слизистая синусов	2 г	10–13

Таблица 8. Фармакокинетика спирамицина в дыхательных путях после приема внутрь в дозе 2 г/день [30]

Параметр**	Сыворотка	Альвеолярные макрофаги	Жидкость, выстилающая альвеолы	Слизистая бронхов
T _{max} , ч	2,8±11	6,3±2,4	5,1±1,8	2,3±2,0
C _{max} , мг/л	2,3±0,06	21,2±3,1	18,9±4,6	0,9±0,8
T _{1/2} , ч	16,3±6,9	18,9±1,7	24,8±2,5	15,7±3,2
ПФК, мг·ч/л	13,6±2,7	354,7±20,9	207,3±14,3	10,8±3,6
Проникновение, %	-	2608±131	1513±94	80±7

Примечание: для каждого параметра указано среднее значение и стандартное отклонение.

ния на биодоступность спирамицина, которая при приеме внутрь варьируется и может составлять от 10 до 60% [25].

При внутривенном введении 0,5 г пиковая концентрация в конце инфузии составляет около 2,14 мг/л; показатель ПФК в этом случае равен

6,19 мг·ч/л, а плазменный клиренс составляет 84 л/ч [26].

У пожилых пациентов и детей фармакокинетика спирамицина имеет различия. После медленной инфузии 0,5 г спирамицина ПФК в 2,5 раза выше у пожилых, причём параллельно наблюдается уве-

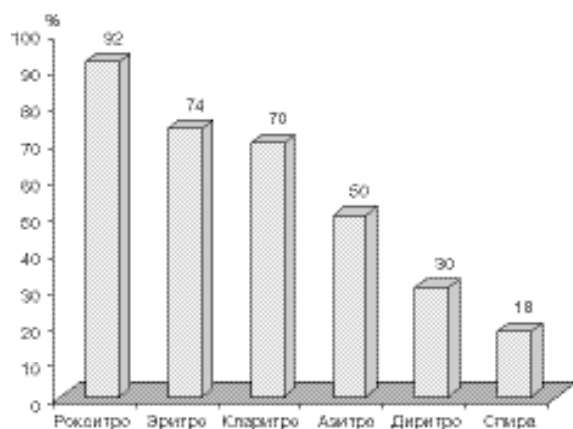


Рис. 2. Связывание макролидов с белками плазмы [27].

личение периода полувыведения с 4,5 до 9,8 ч. Спирамицин всего на 15–18% связывается с белками плазмы (рис. 2), причем это связывание является непрочным [16], что обеспечивает особенно хорошее проникновение в ткани и является гарантией от лекарственных взаимодействий, обусловленных вытеснением препарата из его связанной с белком формы.

Высокая липофильность спирамицина также является важным фактором, объясняющим хорошее проникновение во многие ткани и среды (табл. 6). Интегральным отражением высокой способности спирамицина проникать в ткани является большой объем распределения – 383 л.

Спирамицин способен накапливаться во многих отделах респираторного тракта [28]. Высокие уровни спирамицина, намного превышающие концентрации в крови, регистрируются как в тканях верхних отделов дыхательных путей – миндалинах, аденоидах, слизистых оболочках придаточных пазух носа (табл. 7), так и в нижних отделах, включая легочную ткань (нормальную и ателектазированную), бронхиальный секрет, мокроту.

Спирамицин хорошо проникает в альвеолярные макрофаги и жидкость, выстилающую альвеолы, создавая концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке крови и в слизистой бронхов (табл. 8). Уровни спирамицина внутри клеток, в особенности фагоцитарных (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы), превышают концентрации во внеклеточной среде и сыворотке крови в 20–30 раз [17]. С повышением дозы спирамицина отмечается пропорциональное увеличение внутриклеточных концентраций препарата. Кроме того, внутриклеточный спирамицин не подвергается клеточному метаболизму и находится в клетках в активном состоянии [29].

В экспериментальных исследованиях тканевой

фармакокинетики выявлено несомненное превосходство спирамицина над эритромицином [31]. Пиковая концентрация спирамицина в легочной ткани оказалась в 2 раза выше, чем у эритромицина, причём период полувыведения из легких у спирамицина составлял 36 ч, в то время как у эритромицина – 4,9 ч [29].

Спирамицин также обладает выраженным постантибиотическим эффектом, который превышает таковой у представителей 14- и 15-членных макролидов. В частности, для *S. aureus* было показано *in vitro*, что 3-часовое воздействие на культуру в концентрации, в 4 раза превышающей МПК, приводит к постантибиотическому эффекту в течение 5 ч для эритромицина и 9 ч для спирамицина [32].

Все приведенные выше фармакокинетические особенности спирамицина создают основу для высокой эффективности препарата при инфекциях дыхательных путей.

В то же время следует отметить, что несмотря на то, что в слюне создаются низкие концентрации препарата, при курсовом приеме в дозе 2 г/день его содержание в слюне постепенно увеличивается и через 3 дня достигает более 4 мг/л [33]. Это обосновывает применение спирамицина для санации носительства *N. meningitidis*. Спирамицин создает высокие и стабильные концентрации в деснах, альвеолярных отростках и слюнных железах, благодаря чему может применяться в стоматологии [34]. Высокие уровни спирамицина, превосходящие его концентрации в крови, создаются в мышцах и костях. Спирамицин создает высокие концентрации в воспалительном экссудате [24]. Высокие концентрации отмечаются в предстательной железе, органах и тканях малого таза (фаллопиевы трубы, яичники, миометрий), слизистых наружных половых органов (табл. 9). Кроме того, большие концентрации антибиотика отмечаются в почках, селезенке и печени.

Таблица 9. Концентрации спирамицина в тканях репродуктивных органов у женщин* [35]

Ткань	Диапазон концентраций, мг/кг
Фаллопиевы трубы	13,3–33,3
Яичники	14,72–19,12
Слизистая влагалища	5,9–15,73
Миометрий	12,3–30,8
Шейка матки	4,2–12,1

Примечание: * Пациентки получали 3 пероральные дозы спирамицина по 6 млн. МЕ. Последняя доза принималась за 4–9 ч до операции, во время которой брались биоптаты тканей для определения в них концентрации.

Так же как и другие макролиды, спирамицин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, даже при воспалении мозговых оболочек [26]. Особенностью спирамицина является его способность проникать в грудное молоко.

Исследование фармакокинетики при беременности показало, что препарат создает высокие концентрации в плаценте и амниотической жидкости, в связи с чем он рекомендуется для лечения токсоплазмоза у беременных с целью профилактики инфицирования плода [36, 37].

Выведение осуществляется преимущественно через билиарную систему (причем уровень препарата в желчи примерно в 40 раз превышает его концентрации в сыворотке) и далее с фекалиями. Часть антибиотика может подвергаться повторной реабсорбции из кишечника. С мочой экскретируется около 5–15% спирамицина [10].

Спирамицин имеет длительный период полувыведения, который зависит от дозы, пути введения и индивидуальных особенностей пациента. Так, при приеме внутрь в дозе 1 г период полувыведения составляет около 5 ч, при приеме 2 г – около 6 ч, при приеме 3 г – 8 ч. При внутривенном введении период полувыведения в зависимости от дозы может составлять от 5 до 14 ч [16] и может в 2 раза удлиняться у пожилых. При нарушении функции почек величина периода полувыведения спирамицина не увеличивается, поэтому не требуется изменения его дозы. При заболеваниях печени или билиарной системы возможно замедление элиминации антибиотика, в связи с чем дозу необходимо снижать.

Нежелательные лекарственные реакции

Спирамицин переносится лучше, чем эритромицин и многие другие 14-членные макролиды. Он не обладает прокинетической активностью и значительно реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ [38]. Диспептические и диспепсические расстройства имеют, как правило, слабый и временный характер. Иногда наблюдаются парестезии и гипестезии конечностей и периоральной области, онемение кончика языка и пальцев рук, причем чаще у женщин [39].

В некоторых случаях может наблюдаться слабая транзиторная неспецифическая эритема [40]. Истинно аллергические реакции на спирамицин в виде сыпей, васкулитов, эозинофилии, тромбоцитопении возникают очень редко.

Вероятность нарушения функции печени при использовании спирамицина крайне незначительна, что связано с наличием 16-членного лактонного кольца, которое, в отличие от 14-членных препа-

ратов, не метаболизируется до нитрозоалкановых форм, оказывающих гепатотоксическое действие [38]. Описаны единичные случаи развития холестатического гепатита, связанного с приемом спирамицина и умеренного повышения активности трансаминаз.

По данным многоцентрового исследования спирамицина в России, общая частота развития нежелательных реакций составляет 10,1%. Наиболее часто отмечалось онемение кончика языка и пальцев рук у 2,9% больных. Кожный зуд отмечался у 1,9%, боли в эпигастрии и диарея у 1,4%, тошнота и сердцебиение у 1% и металлический вкус во рту у 0,5% пациентов [41].

Лекарственные взаимодействия

Спирамицин в значительно меньшей степени метаболизируется в организме, в частности в печени, нежели другие макролиды, в связи с чем он не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не влияет на метаболизм других препаратов [26]. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что спирамицин не изменяет концентрацию в крови теofilлина и циклоспорина в случае их назначения в сочетании с ним [38]. Это также объясняется тем, что спирамицин гораздо меньше, чем другие макролиды, связывается с белками.

Клиническое применение

Спирамицин применяется при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, при стоматологических, некоторых урогенитальных и кожных инфекциях, токсоплазмозе, а также при лечении криптоспориоза у пациентов с иммунодефицитом. В ряде стран спирамицин используется для санации носителей менингококка и назначается профилактически после контакта с больным менингококковым менингитом.

Стрептококковый тонзиллофарингит.

По клинической эффективности у пациентов со стрептококковыми тонзиллофарингитами, которая составляет более 90%, спирамицин не уступает эритромицину [42]. В одном из исследований клиническая эффективность спирамицина, составившая 100%, оказалась выше, чем у феноксиметилпенициллина [43]. Спирамицин эффективен при тонзиллитах как у взрослых, так и у детей. При проведении сравнительного исследования у детей в возрасте от 1,5 до 14 лет с тонзиллитом, вызванным *S. pyogenes*, спирамицин в дозе 100000 МЕ/кг в течение 5 дней показал высокую эффективность – более 96%, как и феноксиметилпенициллин, который применялся 7 дней. При этом спирамицин вызывал эрадикацию возбудителя в несколько

меньшей степени, чем феноксиметилпенициллин (78 и 84% соответственно), однако разница была статистически недостоверной [44].

Синусит. Клиническая эффективность спирамицина у больных острыми синуситами несколько ниже – на уровне 73–75% [45]. По выраженности клинического эффекта спирамицин не уступает доксициклину и поэтому может рассматриваться как альтернатива последнему.

Инфекции нижних отделов дыхательных путей. При сопоставлении спирамицина и доксициклина при обострениях хронического бронхита и при внебольничных пневмониях существенных различий в клинической эффективности, которая составила 80%, не выявлено [46]. В другом исследовании эффективность спирамицина у пожилых больных с такой же патологией оценивалась в сравнении с эритромицином [47]. Выраженность клинического эффекта спирамицина в этом случае оказалась достоверно больше – 76,3% против 63,4% у эритромицина. В сравнительном контролируемом исследовании установлено, что спирамицин по эффективности у детей с внебольничными пневмониями не уступает цефуроксиму аксетилу [48].

При внебольничной пневмонии, согласно данным, полученным в результате проведения несравнительного исследования спирамицина в 8 клиниках России, эффективность оказалась очень высокой как при его применении внутрь в дозе 3 млн МЕ 2 раза в сутки (при среднетяжелых формах инфекции) – 95%, так и при использовании в виде ступенчатой схемы (при тяжелом течении): сначала внутривенно в дозе 1,5 млн МЕ каждые 8 ч, а после улучшения состояния больных внутрь – 90% [49]. Общая эффективность препарата, по данным многоцентрового исследования, составила более 90%.

Спирамицин демонстрирует высокую эффективность и при внебольничных пневмониях, вызванных атипичными возбудителями, включая *L. pneumophila* [50].

Ородентальные инфекции. Спирамицин является одним из наиболее популярных антибиотиков в стоматологии, применяемым при стоматологических манипуляциях (удалением зубного камня, корня зуба), при этом он более эффективен, чем эритромицин и тетрациклин [51]. Действие спирамицина при периодонтите проявляется довольно быстрым уменьшением толщины и массы зубного налета, глубины десневых карманов и объема десневой жидкости [52]. Эффективность антибиотика при ородентальных инфекциях как у взрослых, так и у детей повышается при сочетании с метронидазолом. Данную комбинацию целесообразно использовать профилактически при лицевых переломах и ранах,

а также перед стоматологическими операциями. В одном из последних исследований, где проводилось сравнение метронидазола в дозе 500 мг 3 раза в сутки и его комбинации со спирамицином в дозе 1,5 млн ЕД при периодонтите, была продемонстрирована сравнимая эффективность при использовании вышеуказанных режимов в течение 6 дней. Оба препарата создавали терапевтические концентрации, превосходившие значения их МПК, полученные при тестировании штаммов *in vitro* [53].

Урогенитальные инфекции. В контролируемых исследованиях при хламидийных цервицитах выявлено, что спирамицин в дозе 3 млн ЕД два раза в сутки 14-дневным курсом не уступает по эффективности доксициклину [39]. Имеются данные о положительном эффекте спирамицина у 64% мужчин с негонококковыми уретритами, в том числе вызванными *C. trachomatis*, многие из которых не поддавались лечению тетрациклином [54]. В отечественной литературе есть данные о лечении спирамицином в дозе 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней 40 пациентов с острым хламидийным уретритом. Клиническая эффективность при этом составила 100%, а бактериологическая эффективность была отмечена у 20 из 30 обследованных пациентов [55].

Учитывая высокую активность спирамицина в отношении атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и др.), высокие концентрации препарата в половых органах у женщин (влагалище, шейка матки, матка, придатки и др.), большой интерес представляет его применение при инфекциях в гинекологии, включая использование у беременных.

Отечественными исследователями была показана высокая эффективность спирамицина при лечении урогенитального хламидиоза у небеременных женщин в возрасте от 16 до 39 лет, включая случаи неэффективного лечения другими антибиотиками, в том числе азитромицином, джозамицином и доксициклином. Спирамицин применяли в дозе 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней. Если после завершения лечения выделяли хламидии, то назначали повторный курс спирамицина по той же схеме. Элиминация хламидий после начального курса терапии зафиксирована в 88% случаев. После повторных курсов была отмечена 100% эрадикация возбудителя, включая как хламидии, так и микоплазмы (при их ассоциации). Это свидетельствует о возможности эффективного применения спирамицина как для лечения хламидийной, так и микоплазменной инфекции.

Токсоплазмоз. Спирамицин является одним из немногих антимикробных препаратов, кото-

рые могут быть использованы при токсоплазмозе. Преимуществом его является безопасность при назначении беременным, так как он не оказывает отрицательного влияния на плод. Достаточно четко показана эффективность спирамицина на экспериментальных моделях токсоплазмоза у животных. В недавно завершившемся исследовании на морских свинках, инфицированных *T. gondii*, было показано, что при остром процессе назначение спирамицина 3-недельным курсом в дозе 100 мг/кг в сутки и 4-недельным курсом в дозе 200 мг/кг в сутки значительно улучшает прогноз и снижает количество цист в головном мозге, что было отмечено через 6 мес после инфицирования. Те же результаты были получены через 2 и 6 мес после лечения при хронической форме заболевания, где назначался 3-недельный курс спирамицина в дозе 200 мг/кг в сутки [56]. Однако до настоящего времени точный механизм действия спирамицина на возбудителя токсоплазмоза неизвестен. Спирамицин является первым из макролидных антибиотиков, примененным для лечения токсоплазмоза у беременных [57]. Назначение его внутрь в дозе 6–9 млн МЕ в день в виде двух 3-недельных курсов с интервалом в две недели значительно снижало риск внутриутробной инфекции. Согласно современным рекомендациям, при токсоплазмозе у беременных спирамицин должен применяться в дозе 3 млн МЕ 3 раза в день на протяжении всей беременности. При этом вероятность инфицирования плода снижается на 60% [58]. При тяжелых формах токсоплазмоза (например, при энцефалите), а также в случае инфицирования плода его необходимо использовать в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином.

Инфекции кожи. Отмечена высокая эффективность применения спирамицина при кожных инфекциях, таких как стафилококковая пиодермия у взрослых (90%), инфицированная экзема и стафилококковая пузырьчатка у детей (100%) [59].

Криптоспоридиоз. Спирамицин является единственным из макролидов, эффективность которого доказана при кишечном криптоспоридиозе. Криптоспоридиоз отмечается не только у лиц с иммунодефицитными состояниями, например, при СПИДе или при применении иммуносупрессантов, но и является одной из наиболее распространенных кишечных инфекций в целом. Применение спирамицина по 9 млн МЕ в день внутрь от одной до нескольких недель приводит к значительному улучшению состояния больных и эрадикации ооцист криптоспоридий [60]. При криптоспоридиозе у новорожденных без иммунодефицита спирамицин также быстрее, в сравнении с плацебо, приводит к устранению диареи и прекращению

выделения ооцист со стулом [61]. Для нашей страны спирамицин является практически препаратом выбора для лечения криптоспоридиоза, так как такой аминогликозидный неабсорбируемый антибиотик как паромомицин (мономицин) практически отсутствует на российском рынке лекарств.

Инфекция *Helicobacter pylori*. У небольшой группы детей проведено проспективное исследование эффективности применения спирамицина с целью эрадикации *H. pylori* [62]. Однако имеющихся данных недостаточно, чтобы применять спирамицин для эрадикации геликобактера.

Профилактическое применение. В ряде европейских стран – Бельгии, Голландии и Франции – спирамицин профилактически назначают лицам, контактировавшим с больным менингококковым менингитом (но не менингитом, вызванным другими патогенами). Препарат назначается взрослым в дозе 2 г/сутки (1,5 млн МЕ 4 раза в день), а детям – 25–50 мг/кг в сутки в течение 5–10 дней [63].

Противопоказания и меры предосторожности

Как и все другие лекарственные средства, спирамицин противопоказан лицам с гиперчувствительностью к нему. Поскольку препарат проникает в грудное молоко, его не следует назначать кормящим женщинам. Спирамицин элиминируется из организма преимущественно через билиарную систему, поэтому его необходимо с осторожностью применять при тяжелых заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

Формы выпуска и дозировка

Спирамицин зарегистрирован в России под торговой маркой Ровамицин® компания Rhone-Poulenc Rorer (Sanofi-Aventis), Франция. Основными формами выпуска являются таблетки и порошок для приготовления раствора для внутривенного введения:

- таблетки по 1,5 млн МЕ (0,5 г) и 3 млн МЕ (1 г);
- порошок для приготовления инъекционных растворов по 1,5 млн МЕ (0,5 г) во флаконах.

Доза спирамицина у взрослых составляет внутрь 6–9 млн МЕ (2–3 г) в день в 2 приема, внутривенно – 4,5–9 млн МЕ (1,5–3 г) в 3 введения. Перед внутривенным введением содержимое флакона растворяется сначала в 4 мл воды для инъекций, а затем в 100 мл 5% глюкозы. Инфузия осуществляется медленно – в течение 1 ч.

Детям спирамицин назначается только внутрь: при массе тела более 20 кг – в дозе 1,5 млн МЕ на 10 кг массы тела в день в 2 приема; при массе тела

от 10 до 20 кг – 2–4 пакетика по 0,75 млн МЕ в день; при массе тела менее 10 кг – 2–4 пакетика по 0,375 млн МЕ в день. Проблемой является большой размер таблетки, что при отсутствии суспензии делает невозможным прием препарата у детей в связи с затруднением глотания.

Заключение

Спирамицин, являясь классическим представителем 16-членных макролидов, имеет клинически значимые особенности, которые позволяют его использовать в новом веке. Во-первых, это – активность против типичных возбудителей инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей. Во-вторых, это – активность в отношении атипичных возбудителей, вызывающих инфекции дыхательных и мочевых путей, а также простейших (токсоплазмы, криптоспоридии). В-третьих, бла-

гоприятная фармакокинетика (высокие концентрации в тканях, накопление внутри клеток, низкое связывание с белками, отсутствие лекарственных взаимодействий). В-четвертых, высокая безопасность, подтвержденная в многочисленных клинических исследованиях, в связи с чем и возможность применения у беременных. В-пятых, накоплен опыт клинического применения в различных странах мира, включая Россию, при широком спектре показаний в пульмонологии, гинекологии, акушерстве, педиатрии, дерматовенерологии, стоматологии.

Таким образом, спирамицин остается одним из очень немногих природных антибиотиков, которые выдержали испытание временем и сохраняют свое клиническое значение в новом тысячелетии, на фоне роста резистентности микроорганизмов и снижения скорости появления новых препаратов.

Литература

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
2. Omura S., editor. Macrolide Antibiotics. 2nd edition. Academic Press; 2002.
3. Schonfeld W., Kirst H.A., editors. Macrolide Antibiotics. Birkhauser Verlag; 2002.
4. Liu L., Roets E., Busson R., et al. Two novel spiramycins obtained from commercial samples: isolation and elucidation of structure. J Antibiot 1996; 49:398-401.
5. Di Giambattista M., Nyssen E., Engelborghs Y., et al. Kinetics of binding of macrolides, lincosamides and synergimycins to ribosomes. J Biol Med 1987; 262:8591-7.
6. Bryskier A., Butzler J.-P. Macrolides. In: Antibiotic and Chemotherapy. Finch R.G., et al.: editors. Churchill Livingstone, 2003. P. 310-25.
7. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и соавт. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I). Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 4:267-77.
8. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7:154-66.
9. Alcaide F., Carratal J., Llyares J., et al. *In vitro* activity of eight macrolide antibiotics and RP-59500 against viridans streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. In: The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1995: abstr. E51.
10. Labro M.T. Pharmacology of spiramycin. Drug Invest 1993, 6(Suppl. 1):15-28.
11. Rubinstein E. Spiramycin renaissance. J Antimicrob Chemother 1998; 42:572-6.
12. Roche Y., Yoshimori R.N. *In vitro* activity of spiramycin and metronidazole alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses. J Antimicrob Chemother 1997, 40:353-7.
13. Chang H.R., Pechere J.C. *In vitro* effects of four macrolides (roxithromycin, spiramycin, azithromycin [CP-62993] and A-56268) on *Toxoplasma gondii*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 35:524-9.
14. Voss L.M., Farmer K. Cryptosporidium: newly recognized cause of diarrhea. Curr Ther 1987; 9:23-6.
15. Smith C.R. The spiramycin paradox. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):141-4.
16. Bergogne-Berezin E. Predicting antibiotic efficacy in respiratory tract infections. In: The 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996: abstr. 6003.
17. Desnottes J.F. New aspects of spiramycin's effect on bacteria - host cell interactions. In: Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996: 4-6.
18. Watanabe T., Kanno M., Tejima E., et al. Effects of macrolides on ultrastructure of *Staphylococcus aureus* during the post-antibiotic phase. In: Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 17th International Congress of Chemotherapy. Berlin, 1991: p. 726-7.
19. Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., et al. Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2643-7.
20. Kamimiya S., Weisblum B. Induction of ermCV by 16-memberedring macrolide antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:530-4.
21. Brisson-Noel A., Trieu-Cuot P., Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):13-23.

22. Chabbert Y.A. Early studies on *in vitro* and experimental activity of spiramycin: a review. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):1-11.
23. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother* 1999; 5:61-74.
24. Kavi J., Webberly J.M., Andrews J.M., et al. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):105-10.
25. Frydman A.M., Le Roux Y., Desnottes J.F., et al. Pharmacokinetics of spiramycin in man. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):93-103.
26. Bryskier A., Bergogne-Berezin E. Macrolides. In: *Antibacterial and antifungal Agents*. Bryskier A., editor. ASM-Press (Washington DC), 2005. In press.
27. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 51-60.
28. Bergogne-Berezin E. Spiramycin concentrations in the human respiratory tract: a review. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):117-22.
29. Pocidalo J.-J., Albert F., Desnottes J.F., et al. Intraphagocytic penetration of macrolides: in-vivo comparison of erythromycin and spiramycin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16:167-73.
30. Walstad R.A. Predicting spiramycin efficacy in pneumonia and tonsillitis. In: *Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases*. Hong Kong, 1996: 9-10.
31. Pocidalo J.J., Albert F., Desnottes J.F., et al. Intraphagocytic penetration of macrolides: *in vivo* comparison of erythromycin and spiramycin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16(Suppl. A):167-73.
32. Webster C., Ghazanfar K., Slack R. Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of spiramycin and erythromycin on *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22:33-9.
33. Kamme C., Kahlmeter G., Melander A. Evaluation of spiramycin as a therapeutic agent for elimination of nasopharyngeal pathogens. *Scand J Infect Dis* 1978; 10:135-42.
34. Freeman E. Periodontal disease. Part III. Chemotherapeutics. *Can Fam Physician* 1988; 34:1395-7.
35. Allen H.H., Khalil M.W., Vachon D., et al. Spiramycin concentrations in female pelvic tissues, determined by HPLC: a preliminary report. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):111-6.
36. Farhat C.K., Calvalho L.H.F.R., Chung S.S., et al. Toxoplasmosis II. *J Pediatr* 1981; 51:344-7.
37. Gratzl R., Sodeck G., Platzer P., et al. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:12-6.
38. Descotes J. Chemical structures and safety of spiramycin. *Drug Invest* 1993; 6(Suppl. 1):43-48.
39. Dylewski J., Clecner B., Dubois J., et al. Comparison of spiramycin and doxycycline for treatment of *Chlamydia trachomatis* genital infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1373-4.
40. Igea J.M., Quirce S., De la Hoz B., et al. Adverse cutaneous reactions due to macrolides. *Ann Allergy* 1991; 66:216-8.
41. Data on file. Sanofi-Aventis. Результаты применения спирамицина при внебольничных пневмониях. Многоцентровое исследование в России.
42. Soekrawinata T., Ibrahim T., Driyatno E. Spiramycin and erythromycin in the treatment of acute tonsillopharyngitis: a comparative study. *Curr Med Res Opin* 1984; 9:296-300.
43. Manolopoulos L., Adamopoulos C., Tzagourolakis A., et al. Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis. *Br J Clin Pract* 1989; 43:94-6.
44. Gendrel D., Bourrillon A., Bingen E., et al. Five-day spiramycin vs. seven-day penicillin V in the treatment of streptococcal tonsillitis in children. *Clin Drug Invest* 1997; 13:338-44.
45. Boezeman A.J., Kayser A.M., Siemelink R.J.G. Comparison of spiramycin and doxycycline in the empirical treatment of acute sinusitis: preliminary results. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):165-70.
46. Biermann C., Loken A., Riise R. Comparison of spiramycin and doxycycline in the treatment of lower respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22:152-8.
47. De Cock L., Poels R. Comparison of spiramycin with erythromycin for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22:159-63.
48. Krcmery V., Hrachova J., Nogeova A., et al. Spiramycin versus cefuroxim axetil in initial therapy of pneumonia in children: randomized study. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996, abstr. 12.01.
49. Страчунский Л.С., Судилова Н.Н., Ширяева Н.В. и соавт. Спирамицин (ровамицин) - макролидный антибиотик для пероральной терапии внебольничных пневмоний. *Клин. мед* 1995; 2:45-8.
50. Mayaud C., Dournon E., Montagne V., et al. Efficacy of IV spiramycin in the treatment of severe legionnaire's disease. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):179-82.
51. Sznajder N., Plovano S., Bernat M.I., et al. Effect of spiramycin therapy on human periodontal disease. *J Periodontol Res* 1987; 22:255-8.
52. Mills W.H., Thompson G.W., Beagrie G.S. Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1979; 6:308-16.
53. Poulet P.P., Duffaut D., Barthet P., Brumpt I. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:347-51.
54. Segev S., Samra Z., Eliav E., et al. The efficacy and safety of spiramycin in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):183-8.

55. Машкиллейсон А.Л., Аковбян В.А., Борисенко К.К. и соавт. Ровамицин в лечении урогенитального хламидиоза. Сборник трудов III Российского национального конгресса «Человек и Лекарство», 16-20 апреля 1996 г., Москва. Стр. 164.
56. Grujic J., Djurkovic-Djakovic O., Nikolic A., et al. Effectiveness of spiramycin in murine models of acute and chronic toxoplasmosis. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:226-30.
57. Desmonts G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 290:1110-6.
58. Wong S.-Y., Remington J.S. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994; 18:853-62.
59. Batellier H., Jouk P.S. Value of rovamycin syrup in paediatrics. *Lyon Mediterr Med Sud-Est* 1982; 17:5411-6.
60. Moskovitz B.L., Stanton T.L., Kusmierek J.J.E. Spiramycin therapy for cryptosporidial diarrhoea in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):189-91.
61. Saez-Lioens X., Odio C.M., Umana M.A., et al. Spiramycin vs. placebo for treatment of acute diarrhea caused by *Cryptosporidium*. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8:136-40.
62. Raymond J., Kalach N., Bergeret M., et al. Influence of antimicrobial resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected children. In: The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996; abstr. LM60.
63. Aujard Y., Kasse M.C. Prophylaxis of bacterial meningitis in children. *Concours Med* 1986; 108:559-63.

УДК 615.281.074

Фторхинолоном какого поколения следует считать левофлоксацин?*

М. Крескен¹, Х. Лоде²¹ Объединение по клинико-микробиологическим исследованиям и сотрудничеству, Бонн, Германия² Центр пульмонологии и торакальной хирургии, Гекесхорн, Германия

Согласно классификации группы экспертов химиотерапевтического общества имени Пауля Эрлиха все фторхинолоны разделены на четыре группы (поколения). На основании спектра антибактериального действия, особенностей фармакокинетики и показаний к применению офлоксацин был отнесен ко II, а левофлоксацин (левовращающий энантиомер рацемической смеси офлоксацина) — к III группе фторхинолонов. *In vitro* активность левофлоксацина выше, чем у офлоксацина, особенно против грамположительных бактерий;

кроме того, левофлоксацин можно назначать 1 раз в сутки (в более высоких дозах). Благодаря этому левофлоксацин, в отличие от офлоксацина, применяют при эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Таким образом, левофлоксацин является типичным представителем III поколения фторхинолонов.

Ключевые слова: левофлоксацин, офлоксацин, фторхинолоны, классификация.

Классификация фторхинолонов

В 1998 г. группа экспертов Общества по химиотерапии имени Пауля Эрлиха разделила все фторхинолоны (ФХ) на четыре группы (поколения). Наиболее важными критериями классификации стали спектр антимикробной активности и показания к применению. И хотя предложенные критерии отнесения препаратов к определенным группам несколько раз пересматривались (табл. 1) [1], данная классификация получила положительную оценку и широкое распространение по всему миру.

Согласно указанной классификации, к группе I относятся пероральные фторхинолоны, применяемые практически только для лечения *инфекций мочевыводящих путей* (ИМП). Иногда их называют «фторхинолонами-уросептиками». Представителями этой группы в настоящее время являются норфлоксацин и пефлоксацин.

Препараты, относящиеся к группе II, за исключением эноксацина, выпускаются как для перорального, так и для парентерального применения. Спектр показаний для применения препаратов группы II более широкий. Наряду с ИМП эти препараты применяются также для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, инфекций кожи и мягких тканей, инфекций костей, системных инфекций, включая сепсис. Для всех препаратов данной группы характерна высокая активность *in vitro* в отношении представителей рода *Enterobacteriaceae* и *Haemophilus influenzae*. Но активность ФХ II в отношении грамположительных бактерий (стафилококков, пневмококков, энтерококков) и так называемых атипичных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл) недостаточно высока. По активности *in vitro* в отношении *Pseudomonas aeruginosa* ФХ II группы существенно различают-

*Перепечатано с согласия редакции журнала «Chemotherapy Journal» (Chemother J. 2005; 14:22-27)

Таблица 1. Классификация фторхинолонов, предложенная группой экспертов Общества по химиотерапии имени Пауля Эрлиха ([1], с дополнениями)

Группа	Характеристика	Препараты
I	Пероральные фторхинолоны, применяемые в основном для лечения инфекций мочевых путей	Норфлоксацин Пефлоксацин
II	Фторхинолоны для системного применения, высокоактивные против грамотрицательных бактерий	Эноксацин Флероксацин** Офлоксацин Ципрофлоксацин
III	Фторхинолоны, обладающие высокой активностью в отношении грамположительных и атипичных возбудителей	Левофлоксацин Спарфлоксацин* Грепафлоксацин*
IV	Фторхинолоны с высокой активностью в отношении грамположительных, атипичных и анаэробных микроорганизмов	Гатифлоксацин** Тровафлоксацин* Моксифлоксацин Клинафлоксацин*

Примечание: * удалены с рынка в связи с нежелательными лекарственными реакциями; ** – на рынке Германии в настоящее время отсутствуют.

ся. Наибольшей активностью среди них обладает ципрофлоксацин.

Представители группы III отличаются от препаратов группы II значительно более высокой *in vitro* активностью в отношении грамположительных микроорганизмов и атипичных возбудителей. После изъятия грепафлоксацина и спарфлоксацина с рынка, вследствие выявленных при их применении серьезных нежелательных лекарственных реакций, единственным представителем этой группы ФХ остается левофлоксацин. Ряд экспертов не были согласны с отнесением левофлоксацина к группе III. Однако приводимые ниже данные о фармакологических свойствах левофлоксацина позволяют утверждать о его принадлежности к группе III ФХ.

Препараты группы IV по сравнению с препаратами группы III *in vitro* обладают хорошей активностью в отношении большинства анаэробных бактерий. Их действие на грамположительные микроорганизмы более выраженное, чем у препаратов группы II. На рынке Германии данная группа представлена только моксифлоксацином. В связи с нежелательными лекарственными реакциями с рынка был удален тровафлоксацин, а также было отозвано заявление на регистрацию препарата клинафлоксацин.

Активность *in vitro*

Офлоксацин представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров: левовращающего — левофлоксацина (S-офлоксацин, DR-3355) и правовращающего — декстрофлоксацина (R-офлоксацин, DR-3354). Активность левофлоксацина *in vitro* в 2 раза выше чем у офлоксацина и в 8–128 раз выше чем у декстрофлоксацина (табл. 2 и 3) [2–4].

Безопасность препаратов

Профили безопасности различных энантиомеров препарата не совпадают. В экспериментах на животных показано, что левофлоксацин в меньшей, чем декстрофлоксацин или офлоксацин, степени блокирует ГАМК-рецепторы [5, 6]. Поэтому левофлоксацин оказывает на центральную нервную систему менее выраженное воздействие, чем офлоксацин.

Фармакокинетика

По фармакокинетическим свойствам левофлоксацин практически не отличается от офлоксацина. При пероральном приеме оба препарата почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте; для них характерна линейная фармакокинетика. По фармакокинетическим параметрам при пероральном приеме и внутривенном введении эти препараты также значительно не различаются. По данным фирм-производителей препаратов Таваник® (левофлоксацин) и Таривид® (офлоксацин), период полувыведения левофлоксацина составляет 6–8 ч, а офлоксацина — 5–8 ч. Период полувыведения левофлоксацина значительно превышает таковой ципрофлоксацина (табл. 4) [7].

Режим дозирования

Режимы дозирования левофлоксацина и офлоксацина существенно различаются. Так, например, для лечения инфекций дыхательных путей стандартная схема приема офлоксацина — 200 мг 2 раза в сутки, а максимальная доза — 400 мг 2 раза в сутки. Для левофлоксацина стандартная схема приема — 500 мг 1 раз в сутки, а при тяжелых инфекциях доза может быть повышена до 500 мг 2 раза в

Таблица 2. Активность левофлоксацина, декстрофлоксацина и офлоксацина *in vitro* ([2], с дополнениями)

Тест-штаммы микроорганизмов	Левофлоксацин	Декстрофлоксацин	Офлоксацин
	МПК, мг/л		
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	0,2	25	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0,1	12,5	0,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 56500	0,78	>100	1,56
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 56556	0,39	25	0,39
<i>Streptococcus pyogenes</i> G-36	1,56	>100	3,13
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 19433	1,56	>100	3,13
<i>Escherichia coli</i> NHJ	≤0,05	0,39	≤0,05
<i>Escherichia coli</i> 05136	≤0,05	0,78	≤0,05
<i>Salmonella enteritidis</i> IID 604	≤0,05	1,56	0,1
<i>Proteus vulgaris</i> 08601	≤0,05	0,39	≤0,05
<i>Morganella morganii</i> IID 602	≤0,05	1,56	0,01
<i>Klebsiella pneumoniae</i> тип 2	≤0,05	1,56	0,1
<i>Enterobacter cloacae</i> 03400	≤0,05	0,78	≤0,05
<i>Serratia marcescens</i> 10100	≤0,05	1,56	0,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 32104	0,39	12,5	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 32122	0,1	6,25	0,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> IID 1340	0,39	12,5	0,78

сутки. При сходстве фармакокинетических свойств в случае левофлоксацина создается концентрация в 2,5 раза выше, чем для офлоксацина.

Фармакокинетические и фармакодинамические соотношения

Наряду с классическими микробиологическими и фармакокинетическими данными в настоящее время при классифицировании фторхинолонов следует опираться на современные знания по взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами [8–10]. Поскольку действие фторхинолонов является дозозависимым, наилучшим образом предсказать клиническую эффективность с помощью фармакокинетических/фармакодинамических параметров можно по отношению площади под фармакокинетической кривой за 24 ч к их минимальной подавляющей концентрации (ПФК₂₄/МПК).

Эффективность в отношении пневмококков

В исследовании [11] сравнивали фармакокинетические и фармакодинамические свойства 5 различных фторхинолонов. На рисунке представлено соотношение показателей ПФК₂₄/МПК для *Streptococcus pneumoniae*. С различиями в фармакокинетике и антибактериальной активности препа-

ратов во многом связаны и существенные различия в их фармакодинамике.

В экспериментальных и клинических исследованиях эффективности фторхинолонов при пневмококковых инфекциях, обусловленных *S. pneumoniae*, было показано, что пограничное значение показателя ПФК₂₄/МПК для свободной фракции препарата в плазме равно 30 [12–15]. Представленные на рисунке значения показателей ПФК₂₄/МПК позволяют предположить, что эффективность левофлоксацина, гатифлоксацина и моксифлоксацина будет достаточно высокой, а эффективность ципрофлоксацина — относительно низкой (ПФК₂₄/МПК <10).

При моделировании фармакокинетики левофлоксацина как при парентеральном, так и при пероральном введении 500 мг 1 раз в сутки выявлена более высокая бактерицидная активность в отношении *S. pneumoniae*, в то время как ципрофлоксацин в высоких дозах (по 750 мг 2 раза в сутки перорально, либо по 400 мг 2 раза в сутки внутривенно) оказывал в лучшем случае только бактериостатическое действие [14, 16].

В 82% случаев у пациентов, получавших в ходе клинических исследований левофлоксацин в стандартной дозе 500 мг 1 раз в сутки, значение показателя ПФК₂₄/МПК составило не менее 30 [17]. Эти данные совпадают с результатами, полученными в

Таблица 3. Активность *in vitro* левофлоксацина и офлоксацина в отношении штаммов микроорганизмов ([4], с изменениями)

Вид (число штаммов)	Хинолон	МПК, мг/л		
		диапазон	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (42)	Левофлоксацин	0,1–0,78	0,19	0,39
	Офлоксацин	0,19–1,56	0,39	0,78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (40)	Левофлоксацин	0,1–0,39	0,19	0,19
	Офлоксацин	0,19–0,78	0,39	0,78
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (13)	Левофлоксацин	0,39–0,78	0,78	0,78
	Офлоксацин	0,78–1,56	0,78	1,56
Стафилококки, устойчивые к метициллину (42) ^a	Левофлоксацин	0,1–25	0,19	0,78
	Офлоксацин	0,19–>25	0,39	1,56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (54)	Левофлоксацин	0,78–3,13	1,56	3,13
	Офлоксацин	1,56–6,25	3,13	6,25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (41)	Левофлоксацин	0,78–12,5	0,78	1,56
	Офлоксацин	0,78–12,5	1,56	3,13
<i>Enterococcus faecalis</i> (50)	Левофлоксацин	0,39–25	1,56	3,13
	Офлоксацин	0,78–25	3,13	6,25
<i>Escherichia coli</i> (50)	Левофлоксацин	0,013–1,56	0,025	0,05
	Офлоксацин	0,025–3,13	0,05	0,1
<i>Klebsiella</i> spp. (60) ^b	Левофлоксацин	0,013–25	0,1	3,13
	Офлоксацин	0,025–>25	0,1	6,25
<i>Proteus</i> spp. (49) ^c	Левофлоксацин	0,013–1,56	0,1	0,19
	Офлоксацин	0,05–3,13	0,1	0,39
<i>Morganella morganii</i> (19)	Левофлоксацин	0,05–6,25	0,05	6,25
	Офлоксацин	0,05–12,5	0,1	12,5
<i>Providencia</i> spp. (18) ^d	Левофлоксацин	0,025–12,5	0,1	3,13
	Офлоксацин	0,05–25	0,19	6,25
<i>Enterobacter</i> spp. (33) ^e	Левофлоксацин	0,013–3,13	0,1	0,78
	Офлоксацин	0,025–6,25	0,1	1,56
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	Левофлоксацин	0,05–12,5	0,19	6,25
	Офлоксацин	0,1–25	0,39	25
<i>Serratia marcescens</i> (50)	Левофлоксацин	0,1–25	3,13	12,5
	Офлоксацин	0,19–>25	6,25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	Левофлоксацин	0,1–>50	1,56	50
	Офлоксацин	0,39–>50	3,13	>50
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (24)	Левофлоксацин	0,39–25	1,56	25
	Офлоксацин	0,78–>25	3,13	>25
<i>Alcaligenes faecalis</i> (25)	Левофлоксацин	0,025–>25	3,13	25
	Офлоксацин	0,05–>25	6,25	25
<i>Haemophilus influenzae</i> (22)	Левофлоксацин	0,025–0,05	0,025	0,025
	Офлоксацин	0,05	0,05	0,05
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (25)	Левофлоксацин	0,013–0,19	0,025	0,1
	Офлоксацин	0,013–0,19	0,05	0,19
<i>Bacteroides fragilis</i> (41)	Левофлоксацин	0,39–12,5	1,56	6,25
	Офлоксацин	0,78–>25	3,13	12,5
<i>Peptococcus</i> spp. (25) ^f	Левофлоксацин	0,19–6,25	0,39	3,13
	Офлоксацин	0,39–12,5	1,56	6,25

Примечание: ^a 28 штаммов *S.aureus* и 14 штаммов *S.epidermidis*;

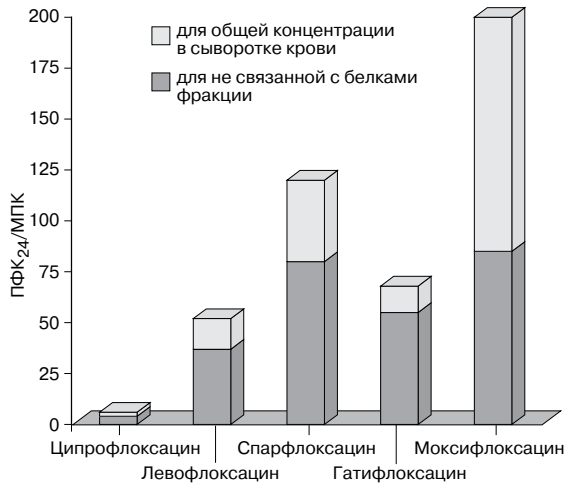
^b – 40 штаммов *K. pneumoniae* и 20 штаммов *K. oxytoca*;

^c – 40 штаммов *P. mirabilis* и 9 штаммов *P. vulgaris*;

^d – 10 штаммов *P. rettgeri* и 8 штаммов *P. stuartii*;

^e – 18 штаммов *E. cloacae* и 15 штаммов *E. aerogenes*;

^f – 18 штаммов *P. magnus*, 6 штаммов *P. asaccharolyticus* и 1 штамм *P. prevotii*.



Значения ПФК₂₄/МПК фторхинолонов при лечении пневмококковых инфекций [11, с изменениями]

ходе клинических исследований левофлоксацина при пневмококковых инфекциях [12, 18–21]. При анализе 98 случаев пневмококковой пневмонии, сопровождавшейся бактериемией, клиническая и микробиологическая эффективность левофлоксацина была достигнута во всех случаях [22]. В отличие от левофлоксацина, ципрофлоксацин не обладал достаточной активностью в отношении пневмококков, и поэтому его использовать при лечении пневмококковых пневмоний не рекомендуют [23–27].

Резистентность возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей

В исследованиях резистентности возбудителей (например, PROTEKT и TRUST) была показана высокая *in vitro* активность левофлоксацина в отношении наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей [28, 29].

В рамках исследования PROTEKT в 2002 г. была изучена чувствительность к антибиотикам 6000 штаммов *S. pneumoniae*, почти 4300 штаммов *Haemophilus influenzae*, 1770 штаммов *Moraxella catarrhalis*. Доля штаммов, чувствительных к левофлоксацину, у всех трех видов микроорганизмов составила более 99%. В Германии все изученные

штаммы (*n*=1318, в том числе 623 штамма пневмококков) оказались чувствительны к левофлоксацину. Наоборот, доля пневмококков, чувствительных к ципрофлоксацину, как в мире в целом, так и в Германии составила всего около 70% (www.protekt.org). В США из 13800 изученных в рамках исследования TRUST штаммов пневмококков 98,8% оказались чувствительными к левофлоксацину [29]. Хотя в целом уровень устойчивости пневмококков к фторхинолонам представляется весьма приемлемым, в некоторых странах описано увеличение доли штаммов с пониженной чувствительностью к этой группе антибиотиков [30–32].

Новые схемы дозирования левофлоксацина

Развитие устойчивости к антибиотикам часто обусловлено назначением недостаточно высоких доз препаратов. Как указано выше, фторхинолонам свойственно дозозависимое бактерицидное действие. На одной из моделей *in vitro* было показано, что левофлоксацин в дозах 500 и 750 мг в сутки обладает одинаковой фармакодинамической активностью в отношении пневмококков с МПК <2 мг/л. В то же время более высокие дозы левофлоксацина оказывают быстрое бактерицидное действие на штаммы со сниженной чувствительностью к левофлоксацину (значения МПК – 2,6 и 3,2 мг/л) [33].

Размножение микроорганизмов при пневмококковой пневмонии происходит в основном в *жидкости, выстилающей альвеолы* (ЖВА). Показано, что у здоровых лиц 5-дневный прием левофлоксацина по 750 мг 1 раз в сутки обеспечивает достижение более высокой концентрации препарата в ЖВА, чем прием по 500 мг 1 раз в сутки (табл. 5) [34, 35]. В обеих группах концентрации препаратов в ЖВА оказались значительно выше, чем ципрофлоксацина при приеме по 500 мг 2 раза в сутки [34].

В двойном слепом исследовании при лечении внебольничной пневмонии сравнивали прием левофлоксацина по 750 мг 1 раз в сутки в течение 5 сут и по 500 мг 1 раз в сутки (стандартная схема) в течение 10 сут [36]. В обеих группах клиническая эффективность препарата составила 90%. Однако при использовании левофлоксацина в дозе 750 мг

Таблица 4. Сравнение фармакокинетики левофлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина у здоровых лиц после однократного приема (*M±m*) [7]

Хинолон (доза, мг)	C _{max} , мг/л/70 кг	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	ПФК _{общ} , мг·ч/л/70 кг	Почечный клиренс, мл/мин/1,73 м ²	Объем распределения, л/70 кг
Ципрофлоксацин (250)	1,5±0,43	0,78±0,33	5,37±0,82	5,75±1,25	266±40,6	231±61,8
Левофлоксацин (500)	6,21±1,34	0,8±0,38	6,95±0,81	44,8±4,4	124±19,1	88±9,92
Моксифлоксацин (400)	4,34±1,61	1,02±0,72	9,15±1,62	39,3±5,35	30,5±6,18	122±19,6

Таблица 5. Равновесные концентрации ($M \pm m$) левофлоксацина и ципрофлоксацина в плазме и жидкости, выстилающей альвеолы

Хинолон	Режим дозирования	Время после введения, ч	Плазма	ЖВЛ	Ссылка
Левофлоксацин	1 раз в сутки по 500 мг в течение 5 сут	4	5,29±1,23	9,94±2,74	[34]
		12	3,07±0,93	6,46±2,48	
		24	0,60±0,10	0,70±0,40	
	1 раз в сутки по 750 мг в течение 5 сут	4	11,98±2,99	22,12±14,92	
		12	4,06±0,51	9,17±5,34	
		24	1,69±1,14	1,45±0,75	
Ципрофлоксацин	2 раза в сутки по 500 мг в течение 5 сут	4	2,11±0,35	1,87±0,91	
		12	0,55±0,09	0,41±0,10	
		24	0,08±0,03	0,0	
Левофлоксацин	1 раз в сутки по 500 мг в течение 5 сут	4	4,74±1,37	11,01±4,52	[35]*
		12	1,63±0,59	2,50±0,97	
		24	0,48±0,16	1,24±0,55	
	1 раз в сутки по 750 мг в течение 5 сут	4	6,55±1,65	12,94±1,21	
		12	3,52±0,77	6,04±0,39	
		24	0,84±0,20	1,73±0,78	

Примечание: * Сравнительное исследование с азитромицином.

1 раз в сутки в течение 5 дней курсовая доза оказывается ниже на 25%.

Заключение

Показания к применению левофлоксацина и офлоксацина одинаковы. Поскольку антибактериальная активность левофлоксацина в два раза превышает таковую офлоксацина, а суточная доза последнего выше, для лечения пневмококковой пневмонии и в качестве эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей более

целесообразно применять левофлоксацин. При этом ципрофлоксацин и офлоксацин при пневмококковой пневмонии недостаточно эффективны. Поэтому при эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей их можно рассматривать только в качестве препаратов резерва. Отнесение левофлоксацина к группе III фторхинолонов, а ципрофлоксацина и офлоксацина к группе II оправдано с микробиологической, фармакодинамической и клинической точек зрения.

Литература

- Naber K., Adam D. Expertengruppe der PEG. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J* 1998; 7:66-8.
- Hayakawa I., Atarashi S., Yokohama S., Imamura M., Sakano K., Furukawa M. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29:163-4.
- Morrissey I., Hoshino K., Sato K., Yoshida A., Hayakawa I., et al. Mechanism of differential activities of ofloxacin enantiomers. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1775-84.
- Une T., Fujimoto T., Sato K., Osada Y. *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1336-40.
- Akahane K., Tsutomi Y., Kimura Y., Kitano Y. Levofloxacin, an optical isomer of ofloxacin, has attenuated epileptogenic activity in mice and inhibitory potency in GABA receptor binding. *Chemotherapy* 1994; 40:412-7.
- Imanishi T., Akahane K., Akaike N. Attenuated inhibition by levofloxacin, l-isomer of ofloxacin, on GABA response in the dissociated rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 1995; 193:81-4.
- Lubasch A., Keller I., Borner K., Koeppel P., Lode H. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2600-3.
- Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko Y., Drlica K., Portnoy Y.A., Zinner S.H. *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1604-13.
- Scaglione F., Mouton J.W., Mattina R., Fraschini F. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin in a murine pneumonia model: peak concentration/MIC versus area under the curve/MIC ratios. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2749-55.
- Zelenitsky S.A., Ariano R.E., Iacovides H., Sun S., Harding G.K. AUC_{0-t}/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* infection

- model. J Antimicrob Chemother 2003; 51:905-11.
11. Aminimanizani A., Beringer P., Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics of the newer fluoroquinolone antibacterials. Clin Pharmacokinet 2001; 40:169-87.
 12. Ambrose P.C., Grasela D.M., Grasela T.H., Passarell J., Mayer H.B., Pierce P.F. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:2793-7.
 13. Croisier D., Chavanet P., Lequeu C., Ahanou A., Nierlich A., et al. Efficacy and pharmacodynamics of simulated human-like treatment with levofloxacin on experimental pneumonia induced with penicillin-resistant pneumococci with various susceptibilities to fluoroquinolones. J Antimicrob Chemother 2002; 50:349-60.
 14. Lacy M.K., Lu W., Xu X., Tessier P.R., Nicolau D.P., et al. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* model of infection. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:672-3.
 15. Vesga O., Craig W. Activity of levofloxacin against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in normal and neutropenic mice. In Program and Abstracts of the Thirty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, LA, 1996. Abstract A59, p. 12. American Society for Microbiology. Washington, DC, USA.
 16. Lister P.D., Sanders C.C. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1999; 43:79-86.
 17. Nicolau D., Ambrose P. Pharmacodynamic profiling of levofloxacin and gatifloxacin using Monte Carlo simulation for community-acquired isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Am J Med 2001; 111:13-8.
 18. Carbon C., Ariza H., Rabie W., Salvarezza C., Elkharrat D., et al. Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect 1999; 5:724-32.
 19. File T.M. Jr., Segreti J., Dunbar L., Player R., Kohler R., et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1965-72.
 20. Norrby S., Petermann W., Willcox P., Vetter N., Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. Scand J Infect Dis 1998; 30:397-404.
 21. Preston S.L., Drusano G.L., Berman A.L., Fowler C.L., Chow A.T., et al. Pharmacodynamics of levofloxacin. A new paradigm for early clinical trials. JAMA 1998; 279:125-9.
 22. Kahn J.B., Wiesinger B., Drucker L.M., Wang L.-J., Olson W.H. Cumulative clinical trial experience with levofloxacin in pneumococcal bacteremia. In Program and Abstracts of the Sixth International Conference on the Macrolides. Azalides. Streptogramins. Ketolides and Oxazolidinones. Atlanta. Georgia. 2002. Poster 8.21. Wallace Communications.
 23. Cooper B., Lawlor M. Pneumococcal bacteremia during ciprofloxacin therapy for pneumococcal pneumonia. Am J Med 1989; 87:475.
 24. Frieden T.R., Mangi R.J. Inappropriate use of oral Ciprofloxacin. JAMA 1990; 264:1438-40.
 25. Gordon J.J., Kauffman C.A. Superinfection with *Streptococcus pneumoniae* during therapy with ciprofloxacin. Am J Med 1990; 89:383-4.
 26. Levine D.P., McNeil P., Lerner S.A. Randomized, double-blind comparative study of intravenous ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of serious infections. Am J Med 1989; 87:160S-163S.
 27. Perez-Trallero E., Garcia-Arenzana J.M., Jimenez J.A., Peris A. Therapeutic failure and selection of resistance to quinolones in a case of pneumococcal pneumonia treated with ciprofloxacin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9:905-6.
 28. Felmingham D., Reinert R.R., Hirakata Y., Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. J Antimicrob Chemother 2002; 50(Suppl. S1):25-37.
 29. Karlowsky J.A., Thornsberry C., Critchley I.A., Jones M.E., Evangelista A.T., et al. Susceptibilities to levofloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children: results from 2000-2001 and 2001-2002 TRUST studies in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1790-7.
 30. Chen D.K., McGeer A., de Azavedo J.C., Low D.E. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 1999; 341:233-9.
 31. Goldsmith C.E., Moore J.E., Murphy P.G., Ambler J.E. Increased incidence of ciprofloxacin resistance in penicillin-resistant pneumococci in Northern Ireland. J Antimicrob Chemother 1998; 41:420-1.
 32. Ho P.L., Yung R.W., Tsang D.N., Que T.L., Ho M., et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. J Antimicrob Chemother 2001; 48:659-65.
 33. Lister P.D. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44:43-9.
 34. Gotfried M.H., Danziger L.H., Rodvold K.A. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. Chest 2001; 119:1114-22.
 35. Rodvold K.A., Danziger L.H., Gotfried M.H. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:2450-7.
 36. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P., Smith L.G., Tennenberg A.M., et al. Highdose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. Clin Infect Dis 2003; 37:752-60. Erratum in: Clin Infect Dis 2003; 37:1147.

Список конференций

<p>1–4 сентября 2005</p> <p>4th World Congress of the World Society for Paediatric Infectious Diseases (WSPID) Варшава, Польша</p> <p>Контактная информация: 17, rue du Cendrier, PO Box 1726, CH 1211 Geneva 1, Switzerland Тел: +41 22 908 04 88 Факс: +41 22 732 28 50 E-mail: wspid2005@kenes.com Сайт: www.kenes.com/wspid2005/</p>	<p>4–8 сентября 2005</p> <p>13th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms (CHRO 2005) Золотой Берег, Австралия</p> <p>Контактная информация: Brown S. PO Box 108 Kenmore QLD 4069 Australia Тел: +61 7 3201 2808 Факс: +61 7 3201 2809 E-mail: sally.brown@uq.net.au Сайт: www.chro2005.com</p>	<p>11–15 сентября 2005</p> <p>XVIth Congress for Tropical Medicine & Malaria Марсель, Франция</p> <p>Контактная информация: 209, rue de l'Université - 75007 Paris - FRANCE Тел: +33 1 53 85 00 20 Факс: +33 1 53 85 00 39 E-mail: alexandra@albine-conseil.fr Сайт: www.iftm-pharo2005.org</p>
<p>11–15 сентября 2005</p> <p>Drug Discovery: From Targets to Candidates Женева, Швейцария</p> <p>Контактная информация: Toner J. Тел: +41 203 743 1336 Факс: +41 203 748 7557 E-mail: jtoner@sbsonline.org Сайт: www.sbsonline.org/04conf/index.php</p>	<p>15–17 сентября 2005</p> <p>Modern Vaccines/Adjuvants Formulation (MVAF) Прага, Чехия</p> <p>Контактная информация: Herriot J. Тел: +44 1 488 427 770 Факс: +44 1 488 428 516 E-mail: jherriot@meetingsmgmt.u-net.com</p>	<p>16 сентября 2005</p> <p>The Immunology of Vaccines and Vaccine Development Лондон, Великобритания</p> <p>Контактная информация: McManus B. Management Forum Ltd, 48 Woodbridge Road, Guildford, Surrey GU1 4RJ, UK Тел: +44 1 483 570 099 Факс: +44 1 483 536 424 E-mail: info@management-forum.co.uk Сайт: www.synergy-health.co.uk/courses/viewcourse/1817/</p>
<p>21–24 сентября 2005</p> <p>45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Новый Орлеан, США</p> <p>Контактная информация: Тел: +1 202 942 9248 E-mail: icaac@asmusa.org Сайт: http://www.icaac.org</p>	<p>27–30 сентября 2005</p> <p>Fighting infection: Challenges and recent advancements in microbiology (Joint Meeting) Берген, Норвегия</p> <p>Контактная информация: Haarr L. University of Bergen, Bergen, Norway Тел: +47 5558 4507 Факс: +47 5558 9683 E-mail: lars.haarr@vir.uib.no Сайт: www.sgm.ac.uk/meetings/MTGPAGES/SgmBergen.cfm</p>	<p>28 сентября – 2 октября 2005</p> <p>XXIV International Specialized Symposium on Yeasts Кастелльон, Испания</p> <p>Контактная информация: Maicas S. Department de Microbiologia I Ecologia, Facultat de Farmacia, Universitat de Valencia, Valencia, Spain Тел: +34 96 354 3614 Факс: +34 96 354 4299 Сайт: www.uv.es/issy</p>

<p>6–7 октября 2005</p> <p>Уральская конференция по антимикробной терапии Екатеринбург, Россия</p> <p>Контактная информация: Галкин Д.В. Тел: (0812) 61 13 27/(0812) 61 13 01 Факс: (0812) 61 12 94 E-mail: iacsmac@iacsmac.ru Сайт: www.antibiotic.ru</p>	<p>6–9 октября 2005</p> <p>43rd Annual Meeting of Infectious Disease Society of America (IDSA) Сан-Франциско, США</p> <p>Контактная информация: Infectious Disease Society of America Тел: +1 703 299 0200 Факс: +1 703 299 0204 Сайт: www.idsociety.org/Content/NavigationMenu/Meetings/2005_Annual_Meeting/2005_Annual_Meeting.htm</p>	<p>12–14 октября 2005</p> <p>Качественное использование лекарств и фармаконадзор Казань, Россия</p> <p>Контактная информация: 420012, Казань, улица Муштары, 11, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии Тел: (8432) 73 08 02 Факс: (8432) 73 08 02 E-mail: clinpharm17@list.ru / LEZIGN@mail.ru Сайт: www.medpfo.ru/index.php?module=subjects&func=viewpage&pageid=601</p>
<p>15–17 октября 2005</p> <p>Optimizing Antiviral Drug Therapy Берлин, Германия</p> <p>Контактная информация: LaVine R. Тел: +49 212 988 7732 Факс: +49 212 717 1222 E-mail: TheMacraeGroup@comcast.net Сайт: www2.cbm.uam.es/sev/TheMacraeGroupBrochure3.pdf</p>	<p>19–22 октября 2005</p> <p>7th European Congress of Chemotherapy and Infection Флоренция, Италия</p> <p>Контактная информация: Batistini A. Тел: +39 055 50351 Факс: +39 055 5001912 E-mail: ecc2005@oic.it</p>	<p>20–21 октября 2005</p> <p>Mastering Anti-Infective Therapy Париж, Франция</p> <p>Контактная информация: Bobichon S. INSTITUT PASTEUR Service Colloques - C.I.S. 28, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France Тел: +33 140 613 025 E-mail: euroconf-ip@pasteur.fr Сайт: www.pasteur.fr/applications/euroconf/antiinfectionstherapies/</p>
<p>28–30 октября 2005</p> <p>12th Annual Meeting of the IHMF (International Herpes Management Forum) Лиссабон, Португалия</p> <p>Контактная информация: Bailey Ch. 3 Liverpool Garden, Worthing, West Sussex, BN11 1TF, UK Тел: +44 1 903 288 358 Факс: +44 1 903 288 257 E-mail: cbailey@hbase.com / ihmf@hbase.com Сайт: www.ihmf.org/IHMFActivities/12thAnnualMeeting.asp</p>	<p>7–8 ноября 2005</p> <p>VIBRIO 2005 Conference Гент, Бельгия</p> <p>Контактная информация: Dawyndt P. Laboratory of Microbiology, Ghent University, K.L. Ledeganckstraat 35, Ghent, B-9000, Belgium Тел: +32 9 264 5132 E-mail: peter.dawyndt@Ugent.be Сайт: lmg.ugent.be/vibrio2005</p>	<p>10–11 ноября 2005</p> <p>1st International Conference of the Journal of Travel Medicine and Infectious Disease Лондон, Великобритания</p> <p>Контактная информация: Peters S. Тел: +44 1865 843643 Факс: +44 1865 843958 E-mail: s.peters@elsevier.com Сайт: www.travelmedicine.elsevier.com/</p>

<p>10–13 ноября 2005</p> <p>4th International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice (ACCP) Портофино, Италия</p> <p>Контактная информация: Bassetti M. Тел: +39 010 555 132 Факс: +39 0 103 537 680 E-mail: mattba@tin.it Сайт: www.accp.it</p>	<p>15–18 ноября 2005</p> <p>The 2nd International Congress on Pulmonary Disease, Intensive Care and Tuberculosis Теран, Иран</p> <p>Контактная информация: Amiri M.V. Тел: +98 212 803 565 Факс: +98 212 803 565 E-mail: sic@nritld.ac.ir</p>	<p>23–25 ноября 2005</p> <p>Evidence-Based Medicine Александрия, Египет</p> <p>Контактная информация: 165 Horreya Av., P.O. 21516, Alexandria, Egypt Тел: +20 34 284 318 Факс: +20 34 283 719 E-mail: vdean_res@mri.edu.eg Сайт: www.mri.edu.eg/conference.htm</p>
<p>3–4 декабря 2005</p> <p>Focus on Hospital Infections Майами, США</p> <p>Контактная информация: Chase C. Imedex, Technology Drive 70, Alpharetta, GA, 30005-3969, United States of America Тел: +1 770 751 7332 Факс: +1 770 751 7334 E-mail: colesonchase@imedex.com Сайт: www.imedex.com/calendars/infectiousdisease.htm</p>	<p>5–10 января 2006</p> <p>Pathogen-Host Standoff: Persistent and Latent Infection Кейстоун, США</p> <p>Контактная информация: Тел: +1 800 253 0685 / +1 970 262 1230 Факс: +1 970 262 1525 E-mail: info@keystonesymposia.org Сайт: www.keystonesymposia.org/meetings/NextYearMeetings.cfm</p>	<p>6–11 января 2006</p> <p>Determinants of Host Resistance, Susceptibility or Immunopathology to Pathogens: Integrating Knowledge from Experimental Models to Human Disease Кейстоун, США</p> <p>Контактная информация: Тел: +1 800 253 0685 / +1 970 262 1230 Факс: +1 970 262 1525 E-mail: info@keystonesymposia.org Сайт: www.keystonesymposia.org/meetings/NextYearMeetings.cfm</p>
<p>22–25 февраля 2006</p> <p>2nd Advances Against Aspergillosis Афины, Греция</p> <p>Контактная информация: P.O. Box 440 5201 AK `s- Hertogenbosch, Netherlands Тел: +31 73 690 1415 Факс: +31 73 690 1417 E-mail: info@congresscare.com Сайт: www.AAA2006.org</p>	<p>1–4 апреля 2006</p> <p>16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Ницца, Франция</p> <p>Контактная информация: AKM Congress Service Тел: +41 61 686 77 11 Факс: +41 61 686 77 88 E-mail: info@akm.ch Сайт: www.akm.ch/eccmid2006/</p>	<p>2–6 апреля 2006</p> <p>5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases Элис Спрингс, Австралия</p> <p>Контактная информация: GPO Box 128 Sydney , NSW, 2001 AUSTRALIA Тел: +61 2 9265 0700 Факс: +61 2 9267 5443 E-mail: ispdp5@tourhosts.com.au Сайт: www.ispdp5.com/</p>

<p>30 мая – 1 июня 2006</p> <p>VIII Международный конгресс по антимикробной терапии г. Москва</p> <p>Контактная информация: Галкин Д.В. 214019, г. Смоленск, а/я 5 Тел: (0812) 61 13 27/(0812) 61 13 01 Факс: (0812) 61 12 94 E-mail: iacmac@iacmac.ru Сайт: www.antibiotic.ru</p>	<p>15–17 июня 2006</p> <p>12th International Congress on Infectious Diseases Лиссабон, Португалия</p> <p>Контактная информация: Тел: +1 617 277 0551 Факс: +1 617 731 1541 E-mail: info@isid.org Сайт: www.isid.org/12th_icid/</p>	<p>18–21 июня 2006</p> <p>Central European Symposium on Antimicrobial Resistance CESAR 2006 Стрбске Плесо, Словакия</p> <p>Контактная информация: Ciznar I. Slovak Medical University, Limbova 14, Bratislava, 833 03, Slovakia Тел: +421 2 5936 9580 Факс: +421 2 5936 9580 E-mail: ivan.ciznar@szu.sk</p>
<p>21–24 июня 2006</p> <p>Emerging Infectious Diseases Капалау, США</p> <p>Контактная информация: Hidalgo V. Тел: +1 916 734 5390 Факс: +1 916 736 0188 E-mail: vickie.hidalgo@ucdmc.ucdavis.edu</p>	<p>25–29 июня 2006</p> <p>International Society for Human & Animal Mycology Париж, Франция</p> <p>Контактная информация: Drew H. 70 Technology Drive Alpharetta, GA 30005-3969 USA Тел: +1 770 751 7332 Факс: +1 770 751 7334 E-mail: h.drew@imedex.com Сайт: imedex.com/announcements/isham06.html</p>	<p>1–5 июля 2006</p> <p>12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease Париж, Франция</p> <p>Контактная информация: Тел: +33 153 858 268 Факс: +33 153 858 283 E-mail: isvhld2006@mci-group.com Сайт: www.isvhld2006.com/</p>
<p>4–8 июля 2006</p> <p>2nd FEMS Congress of European Microbiologists Мадрид, Испания</p> <p>Контактная информация: van Rossum D. Executive Officer, FEMS Central Office, Federation of European Microbiological Societies (FEMS), Keizerling Buismanweg 4, Delft, 2628 CL, Netherlands Тел: +31 15 269 3920 Факс: +31 15 269 3921 E-mail: diman.vanrossum@fems-microbiology.org Сайт: www.fems-microbiology.org/congress</p>	<p>5–8 июля 2006</p> <p>7th International Workshop on Pathogenesis and Host Response in Helicobacter Infections Хельсингор, Дания</p> <p>Контактная информация: Krogfelt K.A. Department of Bacteriology, Mycology and Parasitology, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, Copenhagen, 2300 S, Denmark Тел: +45 32 683 745 Факс: +45 32 688 238 E-mail: kak@ssi.dk</p>	<p>9–15 июля 2006</p> <p>16th International Organization for Mycoplasma Biennial Congress Кембридж, Великобритания</p> <p>Контактная информация: Events Organisation Unit, Veterinary Laboratories Agency (Weybridge), Woodham Lane, Addlestone, Surrey, KT15 3NB, United Kingdom Тел: +44 1932 357 730 Факс: +44 1932 357 701 E-mail: events@vla.defra.gsi.gov.uk Сайт: www.defra.gov.uk/corporate/vla/aboutus/events.htm</p>