

ISSN 1684-4386

**К**линическая  
**М**икробиология и  
**А**нтимикробная  
**Х**имиотерапия

**2015, Том 17, № 3**

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский  
институт антимикробной  
химиотерапии

ГБОУ ВПО СГМУ  
Минздрава России

Учредитель:

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии

Издатель:

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

Журнал зарегистрирован  
Комитетом РФ по печати  
30.09.1999 г. (№ 019273)  
Тираж 2000 экз.

Подписные индексы:

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

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

Адрес электронной почты:  
smac@antibiotic.ru

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

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

Присланные в редакцию статьи проходят  
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать  
с точкой зрения авторов публикуемых  
материалов

Ответственность за достоверность  
рекламных публикаций несут  
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал  
обязательна

© Клиническая микробиология  
и антимикробная химиотерапия

## Содержание

### Болезни и возбудители

- А.В. Лазарева, И.В. Чеботарь, О.А. Крыжановская,  
В.И. Чеботарь, Н.А. Маянский — *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность,  
патогенез и патология ..... 170
- О.В. Теплякова, В.А. Руднов,  
Г.И. Шлыкова, Т.Г. Доценко — Септический артрит у взрослых ..... 187

### Антимикробные препараты

- А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, Е.Л. Буеверова — Гепатотоксичность  
антибактериальных препаратов в терапевтической практике ..... 207

### Антибиотикорезистентность

- Р.С. Козлов, М.В. Сухорукова, С.В. Сидоренко,  
М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Склеенова, Н.В. Иванчик,  
А.В. Микотина, В.В. Гостев, И.В. Лазарева,  
О.С. Калиногорская, М.О. Волкова, А.В. Дехнич — Чувствительность  
основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину  
в Российской Федерации ..... 217
- Р.С. Козлов, А.В. Голуб, А.В. Дехнич, М.В. Сухорукова,  
исследовательская группа SMART — Антибиотикорезистентность  
грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных  
инфекций в России ..... 227

### Опыт работы

- К.А. Загородникова, Л.Б. Гайковая, А.Т. Бурбелло,  
М.А. Костицына, М.В. Покладова, А.И. Ермаков, М.В. Комок — Значение  
пресеписина для прогнозирования краткосрочной динамики состояния  
и предотвращения избыточности антибактериальной терапии у пациентов  
с внутрибольничной инфекцией ..... 235
- Д.Ю. Майчук, А.В. Дехнич, М.В. Сухорукова — Оценка перспективности  
применения нетилмицина для топической терапии бактериальных  
инфекций в офтальмологии с учетом чувствительности основных  
возбудителей в РФ ..... 241

### Информация

- Список конференций ..... 250

ISSN 1684-4386

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

**2015, Vol. 17, 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 2,000

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

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

Peer reviewed

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

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

All rights reserved

Proper citation is required

# Contents

## Diseases and Pathogens

- A.V. Lazareva, I.V. Tchepotar, O.A. Kryzhanovskaya,  
V.I. Tchepotar, N.A. Mayanskiy — *Pseudomonas aeruginosa*:  
Pathogenicity, Pathogenesis and Diseases ..... 170
- O.V. Teplyakova, V.A. Rudnov,  
G.I. Shlykova, T.G. Dotsenko — Septic Arthritis in Adults ..... 187

## Antimicrobials

- A.O. Bueverov, P.O. Bogomolov, E.L. Bueverova — Hepatotoxicity  
of Antibacterial Agents in Clinical Practice ..... 207

## Antimicrobial Resistance

- R.S. Kozlov, M.V. Sukhorukova, S.V. Sidorenko,  
M.V. Edelstein, E.Yu. Skleenova, N.V. Ivanchik,  
A.V. Mikotina, V.V. Gostev, I.V. Lazareva, O.S. Kalinogorskaya,  
M.O. Volkova, A.V. Dekhnich — *In vitro* Ceftaroline Activity against  
Major Bacterial Pathogens in Russia: Results of Multicenter Study ..... 217
- R.S. Kozlov, A.V. Golub, A.V. Dekhnich, M.V. Sukhorukova,  
SMART Study Group — Antimicrobial Resistance of Gram-negative  
Microorganisms Causing Complicated Intra-abdominal Infections in Russia ..... 227

## Personal Experience

- K.A. Zagorodnikova, L.B. Gaykovaya, A.T. Burbello,  
M.A. Kostitsyna, M.V. Pokladova, A.I. Ermakov, M.V. Komok — Role  
of Presepsin in Predicting Short-Term Patient's Status Changes and Preventing  
Excessive Antimicrobial Therapy in Patients with Nosocomial Infections ..... 235
- D.Yu. Maychuk, A.V. Dekhnich, M.V. Sukhorukova — Surveillance  
of Activity of Netilmicin in Comparison with Other Antimicrobials against  
Russian Ophthalmic Bacterial Isolates ..... 241

## Information

- List of Conferences ..... 250

Главный редактор:  
А.И. Синопальников Москва

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

Исполнительный директор:  
Г.Г. Пискунов Москва

Production Manager:  
G.G. Piskunov Moscow

Зам. главного редактора:  
А.В. Дехнич Смоленск

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

Ответственный секретарь:  
А.В. Веселов Смоленск

Editorial Manager:  
A.V. Veselov Smolensk

Редакционная коллегия:

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

Editorial Board:

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

Международный редакционный совет:

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

International Advisory Board:

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

Редактор номера:  
С.М. Кузнецова Москва

Editor of Issue:  
S.M. Kuznetsova Moscow

## ***Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология**

А.В. Лазарева<sup>1</sup>, И.В. Чеботарь<sup>1</sup>, О.А. Крыжановская<sup>1</sup>,  
В.И. Чеботарь<sup>3</sup>, Н.А. Маянский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Москва, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>3</sup> Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

Синегнойная палочка — *Pseudomonas aeruginosa* — входит в число наиболее актуальных возбудителей оппортунистических инфекций. Настоящий обзор литературы содержит анализ публикаций, посвященных молекулярной характеристике факторов вирулентности *P. aeruginosa*, а также патогенезу синегнойной инфекции, представляющему собой каскад сложных реакций между возбудителем и хозяи-

ном. Описаны разнообразные формы синегнойной патологии человека, включая полимикробную инфекцию с участием *P. aeruginosa*. Перечислены основные принципы диагностики, терапии и профилактики синегнойных инфекций.

**Ключевые слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, синегнойная палочка, вирулентность, патогенез, госпитальные инфекции.

## ***Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenicity, Pathogenesis and Diseases**

A.V. Lazareva<sup>1</sup>, I.V. Tchepotar<sup>1</sup>, O.A. Kryzhanovskaya<sup>1</sup>,  
V.I. Tchepotar<sup>3</sup>, N.A. Mayanskiy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, Russia

*Pseudomonas aeruginosa* is one of the most important pathogens causing opportunistic infections. This literature review contains analysis of articles on molecular characteristics of *P. aeruginosa* virulence factors, as well as the pathogenesis of pseudomonal infections, which involves the complex interactions between the microorganism and a host. Different types of pseudomonal infec-

tions, including polymicrobial infections involving *P. aeruginosa* are described. Diagnosis, treatment options, and prophylactic measures for infections caused by *P. aeruginosa* are considered in detail.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, virulence, pathogenesis, nosocomial infections.

Контактный адрес:  
Николай Андреевич Маянский  
Эл. почта: mayansky@nczd.ru

Синегнойная палочка — *Pseudomonas aeruginosa* — входит в группу лидирующих бактерий-оппортунистов, объединенных термином «ESKAPE»<sup>1</sup>, и включающих шесть самых опасных микробов для населения развитых стран [1]. Начав свое «восхождение» в качестве социально-опасного нозокомиального патогена в 60–80-е годы двадцатого века, синегнойная палочка не теряет своей роли и продолжает прогрессировать в госпитальной патологии XXI века.

Синегнойная палочка поражает разнообразием вызываемой патологии, являясь причиной широкого круга заболеваний — от интоксикаций до обширных гнойно-воспалительных процессов и септического шока. Логично, что внимание, уделяемое синегнойной инфекции научно-медицинским сообществом, в течение многих лет остается высоким: согласно статистике ресурса PubMed только в 2013 году проблемам, связанным с *P. aeruginosa*, в мире было посвящено более 2700 научных публикаций. Объем информации о молекулярных механизмах патогенности и антибиотикорезистентности синегнойной палочки расширяется стремительными темпами. На основе этой информации создаются новые способы диагностики синегнойной патологии, разрабатываются методы оценки чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам.

К сожалению, современная отечественная научная литература, уделяющая достаточное внимание фактологическому описанию эпидемиологии синегнойных инфекций и распространенности резистентных штаммов, не располагает свежими обзорами научной литературы, направленными на обобщение новых данных о молекулярных основах и новых интерпретациях патогенеза синегнойной инфекции.

Настоящий обзор литературы посвящен анализу информации о молекулярных механизмах вирулентности *P. aeruginosa*, о сложностях патогенеза и разнообразии клинических проявлений синегнойной инфекции.

### Общая микробиологическая характеристика

*P. aeruginosa* — это аэробные неферментирующие каталазо- и оксидазопозитивные грамотрицательные подвижные психрофильно-мезофильные бактерии-прототрофы, имеющие прямую или слегка изогнутую палочковидную форму с

содержанием G + C в ДНК примерно 66,2–66,5%. Нуклеоид представлен единичной циркулярной хромосомой. Геном типовых клинических штаммов имеет объем 6,3–6,9 МБ и 5500–6200 открытых рамок считывания, что примерно соответствует аналогичному количеству генов [2]. *P. aeruginosa* обладает необычно большим числом регуляторных генов (по сравнению с другими прокариотами), которые составляют 8,4% общего объема хромосомы. Клеточная стенка и *липолисахарид* (ЛПС) наружной мембраны имеют типичное для грамотрицательных бактерий строение. Как и у других грамотрицательных бактерий, на внешней мембране синегнойной палочки присутствуют поверхностные белки (outer membrane proteins, или OMP) с молекулярной массой от 9 до 87 КДа [3]. В зависимости от типа поверхностные белки выполняют разнообразные функции, включая транспорт (порины) и захват железа (сидерофоры), стабилизируют внешнюю мембрану при физиологических и стрессовых состояниях. Патогенетические свойства поверхностных белков описаны ниже в разделе «Вирулентность и ее регуляция». *P. aeruginosa* не образует спор, формирует полисахаридную капсулу. Синегнойная палочка подвижна, имеет один или два полярно расположенных жгутика. Обладает твичинг-подвижностью (twitching mobility), реализуемой через сокращение-расслабление пилей IV типа. Многие штаммы синегнойной палочки могут образовывать слизь, основой которой является альгинат — гелеобразующий полимер, собранный из  $\beta$ -1,4-связанных мономеров D-маннуроновой и L-гиалуроновой кислоты [4]. В состав слизи могут входить рамнолипиды, Pls- и Pel-полисахариды, дериваты клеточной ДНК, протеины [5, 6].

*P. aeruginosa* продуцирует богатый спектр окрашенных веществ, которые расцениваются как пигменты [7, 8]. Их можно отнести к трем основным химическим группам — производным феназинов (группа пиоцианина), дериватам хинолина, связанным с пептидной и ацильной цепями (группа пиовердина), и производным гомогентизиновой кислоты (группа пиомеланина). Штаммы, продуцирующие сразу два или три пигмента, немногочисленны, большинство изолятов продуцируют лишь одну «любимую» группу пигментов. Важно помнить, что в клинической практике встречаются беспигментные штаммы синегнойной палочки, роль которых проанализирована ниже (см. раздел «Синегнойная палочка при полимикробной инфекции»). Многие штаммы обладают гемолитической активностью, она воспроизводится на 5% кровяном агаре (с эритроцитами барана). Рост синегнойной палочки часто сопровождается специфичным аро-

<sup>1</sup> Термин «ESKAPE» обозначает группу бактерий, являясь аббревиатурой из первых букв родовых наименований бактерий, входящих в эту группу: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды рода *Enterobacter*.

матом, который авторы описывают по-разному, сравнивая с запахом винограда, цветущей липы, жасмина и даже гниющей картошки. Вероятно, что различия в оценке ароматов связаны не только с субъективным восприятием исследователей, но и с индивидуальными особенностями штаммов, продуцирующими разные спектры летучих соединений, главными из которых являются 2-аминоацетофенон, 2,4-диметилхиназолин и 4-метилхиназолин [9]. Встречаются штаммы, не синтезирующие пахучие вещества.

Синегнойная палочка характеризуется универсальностью метаболической активности, используя в качестве источников питания широкий спектр веществ — от простых углеводов и тканевых субстанций организма человека до антимикробных препаратов (этакридина лактата, детергентов, фурацилина и даже формальдегида), что обеспечивает ее широкую экологическую пластичность. Парадоксально, что *P. aeruginosa*, являясь строгим аэробом, может расти и размножаться в бескислородных условиях, где конечным акцептором электронов могут служить нитраты. Именно дыхательный метаболизм, ключевую роль в котором играет *Fe*-содержащая цитохромоксидаза, детерминирует жизненно важную потребность синегнойной палочки в железе. Поэтому *P. aeruginosa* обладает несколькими системами захвата железа из окружающей среды (сидерофорами), к которым относятся пиовердин, псевдобактин, пиохелин, салициловая кислота [10, 11]. Синегнойная палочка реализует пептидазную и протеазную активность (в том числе — желатиназную), а также проявляет липолитическую активность за счет набора ферментов-липаз.

### **Вирулентность и ее регуляция**

Синегнойная палочка обладает большим набором компонентов, которые могут играть роль факторов патогенности, вызывающих повреждение тканей и обеспечивающих выживание *P. aeruginosa* в организме. Факторы патогенности при синегнойной инфекции активно действуют на всех этапах инфекционного процесса — адгезии, инвазии, в случае диссеминации и персистенции, а также вызывают прямую интоксикацию и обеспечивают ускользание от иммунного ответа.

### **Факторы адгезии (адгезины)**

Важнейшим фактором адгезии синегнойной палочки являются пили (реснички, фимбрии). Вторым по значимости факторы адгезии служат белки жгутиков — флагеллярные протеины. В совокупности пили и флагеллин вносят наибольший

вклад в реализацию первого этапа инфекционного процесса — адгезии на тканях человека и абиотических поверхностях [12]. Экспериментальная блокада пилей и флагеллинов не только угнетает адгезию синегнойной палочки в ране, но и снижает ее способность к инвазии [13]. Наибольшую адгезивность проявляют пили IV типа, которые способны взаимодействовать с многочисленными локусами, например с несиалированными углеводными участками сложных биополимеров и ДНК-комплексами, которые могут присутствовать в составе разнообразных элементов нормальных и патологически измененных тканей [14, 15].

*P. aeruginosa* обладает и другими адгезивными молекулами. В процессе адгезии может участвовать липид А, который инициирует закрепление липополисахарида (частью которого он является) на поверхностных молекулах TLR 1–10 типов (от англ. «toll-like receptors» — толл-подобные рецепторы) на клетках легочной ткани и роговицы [16]. Не совсем понятно, насколько прочны такие контакты механически, но в функциональном плане они могут определять эволюцию инфекционного процесса (см. ниже — раздел «Патогенез и защитные реакции хозяина»). Белки, ассоциированные с поверхностной мембраной, также вносят вклад в адгезивный процесс. Поверхностные протеины из семейств Omp (LptF), Opr (OprQ, OprF) обеспечивают адгезию беспилевых штаммов на многих субстратах, включая муцин, лакто-трансферрин, ламинин, фибронектин и др. [17–20]. На поверхности клетки присутствуют адгезины, распознающие сиаловые кислоты, ганглиозиды, а также адгезивные лектины PA-II и PA-III [21]. Отсутствие специфических сайтов для адгезинов синегнойной палочки на колонизируемой поверхности, например на чистой поверхности катетеров или эндопротезов, не останавливает процесс закрепления. В этом случае *P. aeruginosa* вначале синтезирует прилипающий к инертной поверхности внеклеточный матрикс, который может включать полисахариды (альгинат, полисахариды Pel и Psl), ДНК, белки и рамнолипиды [5]. Затем бактериальные клетки фиксируются на матриксе, используя адгезины, специфично реагирующие с матричными молекулярными комплексами. В качестве матрикс-взаимодействующих адгезинов могут выступать белки пилей, поверхностные белки (CdrA и другие) [5].

### **Факторы инвазии и диссеминации**

Синегнойная палочка активно проникает через тканевые барьеры. Механизмы инвазии включают процессы, направленные на разрушение ткане-

вых барьеров — клеток и межклеточного вещества. В качестве факторов инвазии могут прямо или косвенно выступать ферменты, токсины дистантного и контактного типов, эндотоксин (ЛПС), апоптоз-индуцирующие белки, сидерофоры, вторичные токсины синегнойного и тканевого происхождения.

К числу важнейших протеолитических ферментов инвазии принадлежат два варианта эластазы — LasA и LasB, щелочная протеаза (ArgA), протеаза IV (PrpL). Все они характеризуются активностью в отношении широкого спектра субстратов. Эластазы разрушают эластин, коллаген и фибрин, вызывая деструкцию соединительной ткани и нарушая раневые барьеры; они могут вызывать деградацию иммуноглобулинов классов G и A, интерферонов [22]. Щелочная протеаза активна в отношении фибрина, факторов комплемента и в комплексе с эластазой разрушает молекулы  $\gamma$ - и  $\alpha$ -интерферона [22]. Протеаза IV вызывает деструкцию эластина, факторов комплемента, молекул иммуноглобулина G и Fe-связывающих белков человека лактоферрина и трансферрина [23].

*P. aeruginosa* располагает патогенетически значимыми экзоферментами — липазой (варианты LipA, LipB, LipC) и фосфолипазой C, которые по отдельности, а чаще в синергизме, проявляют гемолитические свойства и разрушают в кровяном агаре мембраны эритроцитов, а в условиях *in vivo* могут дестабилизировать мембраны любых типов клеток млекопитающих, вызывая серьезные некротические изменения в тканях [24, 25].

Синегнойная палочка продуцирует два различных класса экзотоксинов. К первому классу относят экзотоксин А (ExoA), который активно высвобождается бактериями во внешнюю среду через систему Xcp по II типу секреции [26]. Он действует не только местно, но и на расстоянии, транспортируясь через кровь, в которую поступает из инфекционного локуса. Экзотоксин А состоит из трех субъединиц, одна из которых отвечает за рецепцию на  $\alpha$ -2-макроглобулинах на поверхности клеток-мишеней, другая обеспечивает транслокацию через плазматическую мембрану, третья, обладая АДФ-рибозил-трансферазной активностью, непосредственно оказывает повреждающий эффект на фактор элонгации-2. Результатом является блокада синтеза белка. Экзотоксин А наиболее активно поражает легочную ткань, паренхиму печени, почек, приводя к некрозам, кровоизлияниям и формированию острой или хронической дисфункции пораженных органов. Он вызывает отек кожи и мягких тканей, воздействуя на клетки сосудов.

Второй класс экзотоксинов отличается по пути высвобождения из бактериальной клетки. Если

большинство ферментов покидает цитоплазму синегнойной палочки через I и II системы секреции, то второй класс экзотоксинов может высвобождаться, используя только III тип секреции, который образно называют «макромолекулярным шприцом» [27]. Название обусловлено тем, что токсин, секретлируемый по III типу, при помощи поверхностного молекулярного комплекса вводится непосредственно в цитоплазму клетки, на которой плотно адгезирована синегнойная палочка. Это приводит к повреждению конкретной клетки, однако делает невозможным воздействие «токсинов III типа» на другие клетки хозяина, не соприкасающиеся с бактерией. Поэтому токсины, высвобождаемые таким образом, называют «контактными». У *P. aeruginosa* обнаружено 4 варианта контактных токсинов [28]. Токсины ExoS и ExoT функционально схожи: они обладают свойствами ГТФ-активирующего протеина и АДФ-рибозилтрансферазы, которые в синергизме вызывают перестройку актина в цитоскелете клетки хозяина, приводящую к ее немедленной гибели. Наиболее опасен для клеток человека ExoU, работающий как внутриклеточная фосфолипаза, которая вызывает быстрый лизис клеток. ExoY является аденилатциклазой. Механизм контактной интоксикации позволяет синегнойной палочке получить серьезное преимущество в противоборстве с иммунной системой, поскольку контактные токсины не выходят во внеклеточную среду, а значит не могут быть нейтрализованы антителами.

ЛПС (эндотоксин) синегнойной палочки может оказывать как генерализованное действие (пирогенность и интоксикация), так и прямой местный токсический эффект. Патогенные свойства ЛПС зависят, в основном, от липида А. Взаимодействие с клетками происходит за счет рецепции элементов ЛПС на молекулярных паттернах, специализированных на распознавании патогенов. Рецепция эндотоксина диких штаммов *P. aeruginosa* запускает каскад иммунных реакций, обеспечивающих подавление патогена. Однако клинические штаммы характеризуются модифицированным строением липида А, который извращает защитные реакции макроорганизма, что приводит к выживанию бактерий и местному гиперповреждению тканей за счет аутоагрессии иммунных эффекторов [29].

В 90-е годы XX века неоднократно писали об энтеротоксине синегнойной палочки [30]. По-видимому, продукты *P. aeruginosa* обладают энтеротоксигенным эффектом, который не определяется какой-либо мономолекулярной структурой. Термин «энтеротоксин» должен расцениваться

как собирательное понятие, которое соответствует нескольким вышеописанным токсинам, действующим синергидно на слизистую кишечника.

Синегнойная палочка обладает способностью продуцировать необычный для патогенов человека токсин — синильную кислоту (гидрогенцианид), которая синетируется при окислительном декарбоксилировании глицина при участии фермента *P. aeruginosa* гидрогенцианидсинтазы [31]. Полагают, что синильная кислота за счет местной и общей интоксикации усугубляет течение хронического бронхолегочного воспаления при муковисцидозных пневмониях, ассоциированных с синегнойной палочкой.

Пигменты также расцениваются в качестве факторов инвазии: пиоцианин вызывает непосредственное повреждение эпителиальных тканей, пиовердин и пиоцианин обладают способностью к прямому гемолизу эритроцитов [32, 33].

Разрушение тканей хозяина может быть следствием апоптоза, индуцированного синегнойной палочкой. Об этом свидетельствуют данные о способности экзотоксина А, пиоцианина, ExoS, белков семейства Opg (мембранные порины), 3-оксо-S12-гомосерин-лактона вызывать каспазозависимый апоптоз клеток млекопитающих [34].

Как уже говорилось, *P. aeruginosa* обладает системами захвата железа, жизненно необходимого для функционирования железосодержащих ферментов дыхательной цепи. В этом смысле синегнойная палочка является конкурентом для человеческих клеток, которым она может нанести фатальный ущерб, лишая их ионов железа [35]. Наиболее активными сидерофорами являются пиовердин, пиохелин, псевдобактин, салициловая кислота [35]. *P. aeruginosa* использует не только собственные сидерофоры, но и «заимствует» для собственных нужд гем от гемопротеинов человека; этот феномен получил название «сидерофорное пиратство» [35]. Повреждающий эффект сидерофоров усугубляется тем, что синегнойная палочка не только активно «отбирает» железо у клеток хозяина, но и разрушает «железособирающие» белки человека: как уже говорилось, протеаза IV вызывает деструкцию лактоферрина и трансферрина.

Очень интересной особенностью «фармакокинетики» факторов патогенности синегнойной палочки является наличие специальных систем, улучшающих их транспорт в тканях человека. *P. aeruginosa* способна продуцировать достаточно устойчивые в водной среде везикулы диаметром от 50 до 250 нм, которые могут включать в свой состав ЛПС, фосфолипазу С, липазу, щелочную фосфатазу [36]. Везикулы обеспечивают более эффек-

тивное взаимодействие факторов патогенности с клетками человека [36].

Синегнойная инфекция может сопровождаться местной аутодеструкцией тканей за счет атаки со стороны эффекторов иммунной системы хозяина вследствие гипертрофического ответа [37]. Продукты тканевого распада, появляющиеся и резорбирующиеся в результате воздействия ферментов инвазии *P. aeruginosa* или вследствие саморазрушения, также вносят весомый вклад в дальнейшее повреждение, общую интоксикацию и развитие лихорадки.

#### **Факторы персистенции и «ускользания» от иммунного ответа**

Реализация патогенетического потенциала любого болезнетворного микроба в организме человека невозможна без его противодействия иммунной системе хозяина. Синегнойная палочка, подчиняясь этому правилу, использует многочисленные механизмы «ускользания» от иммунных эффекторов и даже прямую агрессию в отношении иммунной системы. Антифагоцитарные свойства описаны у капсульных полисахаридов, ЛПС, флагеллина, белков семейств Omp и Opg, пигментов, альгината. Защита от повреждения кислородными радикалами осуществляется за счет пигментов, оксидазы, альгината. Факторы инвазии оказывают повреждающий эффект на иммунциты в такой же степени, как и на другие клетки. Как уже упоминалось, ферменты инвазии (эластаза, щелочная протеаза, протеаза IV) обеспечивают деструкцию иммуноглобулинов, факторов комплемента,  $\gamma$ - и  $\alpha$ -интерферонов. Особо защищены от иммунной системы мукоидные (альгинатобразующие) и биопленочные штаммы. Альгинат увеличивает вязкость секретов и экссудатов, следствием чего являются два негативных явления. С одной стороны, блокируется отток экссудата (один из самых важных этапов патогенеза синегнойной пневмонии при муковисцидозе), с другой — затрудняется миграция в очаг воспаления клеточных и гуморальных факторов иммунитета [4]. Альгинат непосредственно ингибирует эффекторные способности иммунцитов.

Однако самой совершенной и сложной стратегией защиты бактерий от иммунной атаки является образование биопленок [38, 39]. Биопленка содержит два обязательных атрибута — скопления клеток и связывающий их внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс, локализованный на каком-либо разделе сред с разными физико-химическими свойствами. В зависимости от особенностей штамма и параметров внешней среды синегнойная



палочка может формировать плоскую (недифференцированную) или структурированную (дифференцированную) биопленку [5]. Плоская биопленка представляет собой плотный и относительно равномерный слой скрепленных между собой бактерий. Дифференцированная биопленка представлена скоплениями агрегированных бактерий, разделенных водными каналами. Процесс скрепления бактерий между собой и с биопленочным матриксом опосредуется поверхностными адгезинами — пилиями и поверхностными белками (Omp, Opr, LecA, LecB). В связи с этим фармацевтическая блокада адгезии может быть перспективным способом профилактики биопленкообразования.

Структура внеклеточного матрикса формируется за счет собственных полимеров синегнойной палочки — альгината (сополимер частично ацетилированных 9-маннуриновой и L-глюкуроновой кислот), Psl- и Pel-полисахаридов, ДНК, протеинов (CdrA и др.), рамнолипидов. Для построения матрикса *in vivo* синегнойная палочка активно использует биополимеры хозяина — фибрин, секреты слизистых, тканевые дериваты [40]. В архитектуре матрикса могут концентрироваться многие полезные для *P. aeruginosa* субстанции. По образному выражению J. Wingender и H.C. Flemming, биопленочный матрикс — это «резервуар ферментов, которые используются бактериями для выживания и агрессии» [41].

Однако не все клинические изоляты *P. aeruginosa* являются биопленочными. В работе J. Gurung et al. было установлено, что лишь 33% штаммов из отделений интенсивной терапии могли формировать биопленки на сердечно-мозговом бульоне [42]. В другой работе авторы говорят о более высоких цифрах: 83% клинических штаммов могли формировать биопленки со средней биомассой на среде Луриа-Бертани [43].

### Регуляция вирулентности

Клинические изоляты *P. aeruginosa* демонстрируют разные фенотипы, характеристики которых зависят от многих параметров, включая клональную принадлежность штамма, локализацию патологического процесса, проводимую антибактериальную терапию. Например, при муковисцидозных пневмониях преобладают мукоидные штаммы с гиперпродукцией альгината, при девайс-ассоциированных инфекциях чаще регистрируются биопленкообразующие изоляты, слизееобразование для которых не является обязательным признаком. Подобные различия связаны как с селекцией клонов, так и с регуляцией экспрессии тех или иных генов, определяемой местными условиями обитания.

Многие из генов, контролирующих вирулентность, объединены в «генетические островки патогенности». Это означает, что агрессивность чаще проявляется по принципу «все или ничего», то есть либо не экспрессируется ни один из генов, входящих в состав «островка патогенности», и в этом случае синегнойная палочка остается относительно безвредной для человека, либо экспрессируются все гены «островка». В последнем случае наблюдается одновременная активация многих механизмов, направленных на повреждение тканей человека. Такая организация направлена на экономию «материальных» и «управленческих» ресурсов синегнойной палочки. Дикие штаммы синегнойной палочки отличаются от более вирулентных клинических изолятов не только по количеству «островков патогенности», но и по их качественному составу [44]. По-видимому, полезная для *P. aeruginosa* перестройка генетического материала в «островках» происходит за счет реаранжировки, которая может включать быстрый захват, ремоделирование и экспрессию «полезных» генов из внешней среды [45].

Регуляция экспрессии генов вирулентности происходит в рамках системы глобального сигналинга, которая получила название «кворум-сенсинг» [46]. Стратегический смысл системы кворум-сенсинга — в повторении идеологии «генетических островков» — правила «все или ничего» на более высоком, надклеточном, уровне. Кворум-сенсинг обеспечивает однотипную и одновременную реакцию на внешний стимул всех бактерий многоклеточного сообщества. Система кворум-сенсинга функционирует по принципам, общим для всех грамотрицательных бактерий: сигнальные молекулы семейства N-ацил-гомосеринлактонов, синтезируемые белками системы LuxI и секретируемые во внешнюю среду, взаимодействуют с протеином LuxR. У синегнойной палочки аналогичные функции выполняют системы Las и Rhl [46]. Система Las регулирует продукцию и связывание N-3-оксо-додеканойл-гомосеринлактона (3-оксо-C<sub>12</sub>-HSL). LasI отвечает за его синтез и секрецию, а LasR распознает 3-оксо-C<sub>12</sub>-HSL, связывает его и выступает в роли транскрипционного регулятора, контролирующего выработку эластазы, экзотоксина А, щелочной протеазы и биопленкообразования. Rhl-система, включающая белок синтеза RhlII и белок распознавания RhlR, «работает» с N-бутаноил-гомосеринлактоном (C<sub>4</sub>-HSL) по аналогичному принципу. Комплекс C<sub>4</sub>-HSL-RhlR является транскрипционным регулятором продукции рамнолипидов, белков III типа секреции, синтеза пиоцианина и синильной кислоты. Rhl-система находится в функциональном подчинении у Las-системы: стимуляция Las расторма-

живает Rhl. У синегнойной палочки обнаружены еще 2 типа N-ацил-гомосеринлактонов (3-оксо- $C_{14}$ -HSL и 3-оксо- $C_{10}$ -HSL), которые, как считается, не играют важной роли в регуляции бактериальных функций. Среди других значимых регуляторов, функционирующих в рамках кворум-сенсинга, следует упомянуть молекулы циклических дипептидов: цикло( $\Delta$ Ала-L-Вал), цикло( $\Delta$ Про-L-Тир), 4-хинолоны (2-гептил-3-гидрокси-4-хинолон и др.), ионы Fe (через взаимодействие с пиовердином, поверхностным рецептором FrvA и анти-сигма-фактором FrvR), производные декановой (каприновой) кислоты, циклическую АМФ и ди-ГМФ, гуанозин-5'-дифосфат-3'-дифосфат (ppGpp) и гуанозин-5'-трифосфат-3'-дифосфат (pppGpp) [46].

Система кворум-сенсинга является перспективной мишенью для фармакологического управления вирулентностью синегнойной палочки [47]. В частности, предлагается комплекс мероприятий «кворум-квенчинг» (от англ. «quenching» — гашение), направленных на ингибирование системы кворум-сенсинга через ферментативное разрушение или связывание сигнальных молекул, блокаду внутриклеточных сигнальных путей и репрессию генов, вовлеченных в глобальную регуляцию [48].

### Патогенез и защитные реакции хозяина

В развитии синегнойной патологии играют роль четыре группы механизмов: 1) деструкция тканей, осуществляемая за счет субстанций, продуцируемых синегнойной палочкой; 2) аутоповреждение тканей эффекторами хозяина при развитии гипервоспаления; 3) интоксикация; 4) персистенция бактерий, поддерживающая существование резервуара инфекции в организме и направленная на пролонгацию инфекционного процесса. В зависимости от штаммовых особенностей синегнойной палочки и индивидуального статуса резистентности человека реализуются различные сочетания перечисленных механизмов.

Организм человека не беззащитен перед синегнойной патологией. Главное свидетельство этого — благополучное существование иммунокомпетентных людей, постоянно контактирующих с дикими и симбионтными штаммами *P. aeruginosa*. Защита выстраивается по нескольким направлениям: 1) барьерные функции кожи и слизистых; 2) киллинг бактерий; 3) антиадгезивные механизмы; 4) антиинвазивные реакции; 5) антитоксический иммунитет; 6) антивирулентные воздействия на *P. aeruginosa*.

Барьерные свойства слизистых и кожи вносят наиболее весомый вклад в резистентность против

синегнойной палочки. Наиболее ярко защитная роль слизистой иллюстрируется на примере муковисцидоза. Показано, что нормальная слизистая оболочка респираторного тракта защищена от адгезии *P. aeruginosa* двумя важнейшими факторами — механическим барьером и мукоцилиарным транспортом, который обеспечивает смыв и механическое удаление бактерий, попавших в дыхательные пути [49]. Именно нарушение этих функций при муковисцидозе инициирует первую фазу инфекционного процесса — адгезию *P. aeruginosa* на эпителиоцитах с последующим образованием биопленки и селекцией клонов, приспособленных к выживанию в бронхолегочной системе пациента [49].

Фагоциты (нейтрофилы) способны активно фагоцитировать и убивать синегнойную палочку [50]. Даже неопсонизированные бактерии хорошо распознаются фагоцитами через систему TLR-рецепторов: нейтрофилы «узнают» ЛПС, пептидогликан и флагеллин синегнойной палочки через рецепторы TLR4 и TLR5 [51]. Ig- и комплемент-зависимая опсонизация усиливает эффективность фагоцитарного киллинга [52]. Фагоцитоз сопровождается активацией множества антимикробных субстанций, которые проявляют активность в отношении *P. aeruginosa*. К их числу относятся кислородные радикалы, ферменты, дефенсины. Фатальное действие на синегнойную палочку могут оказывать и гуморальные эффекторы иммунитета. Так, комплемент, активируясь по альтернативному пути, подавляет жизнедеятельность независимо от антител и фагоцитов [53].

Важную антиадгезивную функцию выполняют IgG- и IgA-антитела, специфически блокирующие поверхностные адгезины синегнойной палочки, что доказано в эксперименте и подтверждено испытаниями *in vivo* [54, 55]. Однако этот способ защиты не является совершенным: иммуноглобулины отсутствуют при первичном контакте человека и синегнойной палочки и не могут выполнять свои функции в отношении бактерий, окруженных слизью либо находящимися внутри биопленки.

Антиинвазивный иммунитет реализуется через описанные выше механизмы киллинга, а также через Ig-зависимую нейтрализацию факторов инвазии. Иммуноглобулины успешно обезвреживают экзотоксин А и патогенетически значимые ферменты [56].

Весьма интересными являются новые, малоизученные механизмы нейтрализации токсинов контактного типа за счет убиквитинирования. Обнаружен факт внутриклеточного взаимодействия между ExoT бактерий и Cbl-b-убиквитинлигазой хозяина, которое приводит к ослаблению фатального эффекта экзотоксина [57].

Нейтрализация растворимых фракций ЛПС (эндотоксина) успешно осуществляется клетками различной тканевой принадлежности за счет распознавания через специфическое взаимодействие между липидом А и TLR главным образом 4-го типа (TLR-4) [16]. Раннее TLR-4-зависимое распознавание эндотоксина обеспечивает защиту от синегнойной инфекции. Однако у этого явления есть и другая сторона. Образование комплекса липид А — TLR-4 запускает каскад ответных реакций, одним из результатов которого является продукция или гиперпродукция цитокинов. Это может привести к развитию системного воспалительного ответа, тогда как при подавлении ЛПС-связывающей функции TLR-4 развитие системного воспаления, индуцированного эндотоксином, становится невозможным [16]. ЛПС может быть дезактивирован через взаимодействие с плазменным белком LBP (от англ. «LPS-binding protein» — ЛПС-связывающий белок), уровень которого может десятикратно повышаться при воспалении [58].

Самые интригующие открытия в иммунологии последних лет связаны с новым механизмом иммунной защиты, который заключается в способности осуществлять «понижающую» регуляцию вирулентности бактерий гуморальными факторами. В частности, было показано, что естественный катионный пептид LL-37 оказывает подавляющий эффект на активность системы кворум-сенсинга, что в итоге приводит к угнетению экспрессии более 50 генов, контролирующих биопленкообразование и другие механизмы вирулентности [59, 60].

Персистенция *P. aeruginosa* в организме поддерживается в двух вариантах. Во-первых, синегнойная палочка может существовать в составе микробных ассоциаций нормальной микрофлоры. Во-вторых, в патологическом локусе наиболее важным механизмом персистенции является биопленкообразование. Имеющиеся данные об обнаружении внутриэпителиальной локализации *P. aeruginosa* предполагают (но не доказывают) ее способность к патогенетически значимой внутриклеточной персистенции.

Взаимоотношения между синегнойной палочкой и иммунной системой развиваются как сложный процесс, участники которого не только наносят урон друг другу, но и нейтрализуют повреждающие действия «противника», нередко обращая атаку против него самого. Пример такой стратегии был обнаружен при исследовании взаимодействий между нейтрофилами и биопленкой *P. aeruginosa* [61]. Добавление нейтрофилов к биопленке приводило к ее усиленному росту. Авторы предположили, что биопленочные синегнойные палочки убивали нейтрофилы и использовали их

дериваты (актин и ДНК) в качестве субстратов для своего развития, в частности для построения биопленочного матрикса. Эти данные были подтверждены в опытах по моделированию биопленки *P. aeruginosa* на поверхности контактных линз: в присутствии нейтрофилов рост биопленки шел опережающими темпами [62]. Исследование усиленного нейтрофилами роста синегнойной биопленки вскрыло еще один интересный механизм. Оказалось, что оксидантное воздействие со стороны нейтрофилов на *P. aeruginosa* может включать необычный способ защиты бактерий. Было показано, что кислородные радикалы способны вызывать мутации в гене *musA*, который кодирует анти- $\sigma$ -фактор ( $\sigma$ -фактор необходим для функционирования альгинатного оперона). Мутация *musA* приводит к дефекту анти- $\sigma$ -фактора, альгинатный оперон растормаживается, начинается избыточный синтез альгината, что вызывает фенотипические изменения, в частности повышение секреции мукоид альгината, который может использоваться как важнейший компонент биопленочного матрикса. В итоге атака нейтрофилов с участием биоцидных кислородных радикалов усиливает биопленкообразование *P. aeruginosa*. По мнению авторов, этот механизм является ключевым этапом патогенеза при некоторых формах синегнойной патологии, в частности легочных форм муковисцидоза [63].

Стратегия другой стороны конфликта иммунной системы — также построена на многоходовых комбинациях. Первичное взаимодействие нейтрофилов с синегнойной палочкой может иметь два исхода. Один вариант, когда количество клеток *P. aeruginosa* невелико и они характеризуются слабой вирулентностью, заканчивается полным уничтожением возбудителя и микробиологическим выздоровлением. Другой исход тоже предполагает уничтожение какого-то количества бактерий, но результатом его становится выживание значительной части возбудителя и гибель нейтрофилов. В этом случае нейтрофилы реализуют второй, «постмортальный» этап наступления. Из продуктов полностью разрушенных синегнойной палочкой нейтрофилов формируется эффективный антибактериальный инструмент — экстрацеллюлярные «ловушки» (neutrophil extracellular traps — NETs), которые состоят из комплексов ДНК-белок и обладают способностью повреждать клетки *P. aeruginosa* [64].

Приведенные выше примеры сложных патогенетических механизмов синегнойной инфекции являются наиболее яркими и не исчерпывают всех вариантов взаимных многоходовых атак и ускользаний, возникающих в противоборстве между *P. aeruginosa* и иммунными эффекторами. В итоге,

многообразные и сложные реакции между возбудителем и иммунитетом определяют возникновение, эволюцию и исход синегнойного патологического процесса.

### Патология

Синегнойная палочка является типичным условно-патогенным микроорганизмом, который вызывает инфекционный процесс преимущественно на фоне иммуносупрессии [65]. Факторами риска являются первичные заболевания, связанные с генетическими дефектами, тяжелые травмы, обширные ожоги, злокачественные новообразования, большие хирургические вмешательства, лучевая, гормональная и цитостатическая терапия, патология новорожденных, СПИД, пожилой возраст и пр. [66, 67]. Искусственная вентиляция легких, диализ, наличие имплантированных медицинских устройств (катетеры, дренажные трубки и т. д.) в значительной степени увеличивают риск возникновения синегнойной инфекции [68], поэтому естественно, что синегнойная палочка чаще встречается в отделениях, где сконцентрированы тяжелые больные. Распространенность синегнойной инфекции наиболее высока в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), где *P. aeruginosa* является возбудителем примерно от 10 до 20% всех бактериальных инфекций [69, 70].

Топология поражения охватывает практически все органы и ткани. Подобно другим гнойно-воспалительным заболеваниям, синегнойная инфекция может протекать в двух взаимосвязанных формах — в виде местных процессов и как генерализованная инфекция. В первом случае речь идет о локализованных повреждениях органов и тканей, второй сценарий подразумевает развитие патогенетически значимой бактериемии и сепсиса.

Синегнойная палочка может вызывать поражение бронхолегочного аппарата. Воспаление часто реализуется в виде трахеобронхита и пневмонии, последняя иногда приобретает лобарную или некротизирующую форму. Наиболее часто с проблемой синегнойных инфекций бронхолегочной системы сталкиваются пациенты ОРИТ, особенно находящиеся на *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ). В этой группе пациентов 30% трахеобронхитов и 24% пневмоний имеют синегнойную этиологию [71, 72]. Вероятность синегнойной ИВЛ-ассоциированной пневмонии возрастает с увеличением продолжительности искусственной вентиляции. Пневмонии могут быть результатом диссеминации имеющейся в организме синегнойной инфекции или возникать как первичные процессы. Штамм, вызывающий поражение бронхолегочной

системы, примерно с равной вероятностью может иметь эндогенное (первичный инфекционный локус, кишечник) либо экзогенное происхождение.

Особое место следует отвести роли синегнойной палочки в развитии пневмоний при муковисцидозе [73]. В этом случае мукоидные клоны *P. aeruginosa* при содействии интенсивной антибактериальной терапии вытесняют штаммы-конкуренты и становятся ведущими этиологическими агентами хронической бронхопневмонии. Впрочем, при муковисцидозе достаточно часто встречаются случаи полимикробной пневмонии, когда синегнойная палочка существует в ассоциации с золотистым стафилококком, буркхолдериями, ахромобактериями и др. Интересно то, что при развитии такой патологии процесс не переходит в сепсис, что, по-видимому, связано с высоким титром антител к синегнойной палочке. Больной в итоге погибает от прогрессирующего фиброза и развития дыхательной недостаточности. Кроме того, хроническая обструктивная болезнь легких в 34,7% случаев сопровождается присоединением синегнойной инфекции [74].

Среди синегнойных инфекций ЛОР-органов преобладают отиты (до 40% случаев хронического среднего отита у взрослых), реже встречаются синуситы [75, 76].

Синегнойные поражения роговицы характеризуются неблагоприятным прогрессированием вплоть до паноптальмита. Обычно они связаны с использованием контактных линз и контаминированных глазных капель [77].

Синегнойные поражения мочевыводящей системы чаще развиваются в виде катетер-ассоциированных инфекций, патогенез которых во всех случаях определяется развитием биопленок [78]. Описаны случаи возникновения циститов (с последующей диссеминацией) вследствие баланеологического лечения и СПА-процедур (вихревые ванны и т. п.) [79]. Синегнойная инфекция данной локализации чаще протекает в виде острого нефрита и пиелонефрита, которые могут приобретать крайне тяжелое течение. Их патогенез и тяжесть определяются концентрацией экзотоксина А [80]. Весьма интересными являются наблюдения рецидивирующего геморрагического васкулита (пурпура Шонлейна-Геноха), который возникал на фоне синегнойного нефрита и полностью излечивался после эрадикации *P. aeruginosa* [81]. Синегнойная палочка является частым возбудителем острых и хронических простатитов (13% всех случаев острого простатита), встречается в качестве причины острых гнойных орхитов и эпидидимитов [82, 83].

Синегнойные менингиты, венитрикулиты и абсцессы мозга являются, как правило, результатами искусственных вмешательств (травмы, хирургические операции, пункции, дренирование и т. д.) либо следствием диссеминации возбудителя из имеющегося инфекционного локуса (синегнойные отиты, конъюнктивиты, бактериемия и др.). Случаи первичных синегнойных поражений мозга и мозговых оболочек встречаются крайне редко.

Синегнойная палочка может участвовать в развитии острого перитонита (16% случаев всех послеоперационных перитонитов), часто — в составе разнообразных микробных ассоциаций [84].

Синегнойная палочка в редких случаях может стать причиной абсцесса печени (до 7,6% всех случаев) [85]. Она также входит в пятерку бактерий (вместе с *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Serratia marcescens* и *Escherichia coli*), наиболее часто вызывающих остеомиелиты [86].

Весьма значимыми являются синегнойные осложнения раневых процессов. В общей структуре раневых инфекций синегнойная палочка занимает 9–10% [87]. *P. aeruginosa* является причиной гнойных осложнений ожоговых ран в 11,8–30,0% случаев [88, 89]. Опыт боевых действий XXI века показал, что синегнойная палочка наряду с *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. входит в четверку лидеров бактерий, осложняющих течение боевой травмы [90].

Синегнойная инфекция кожи, известная как «hot tub rash» (сыпь, связанная с горячим водоснабжением), является следствием инфицирования при купании в воде (бассейны, бальнеологические процедуры), где из-за тепловой инактивации снижается бактерицидная активность растворенного хлора [91]. В результате формируются условия для образования синегнойных биопленок на внутренних поверхностях гидроконструкций и появления достаточной для контаминации кожи и слизистых оболочек купающихся концентрации синегнойной палочки. Клиническая картина развивается через один-четыре дня после инфицирования кожи. Инфекция проявляется в виде фолликулита, макулопапулярной и/или пустулярной сыпи. Вариантом этого типа инфекции является «hot hand-foot syndrome», названный по аналогии с предыдущим синдромом, но поражающий ладони и стопы пациентов. Сыпь может сопровождаться увеличением лимфоузлов, симптомами общей интоксикации. Обсеменение слизистых (часто процесс локализуется в носоглотке) может приводить к развитию субклинической инфекции с симптомами хронической интоксикации, главной жалобой при этом являются головные боли. Синдром, полу-

чивший название «головная боль пловцов», трудно диагностируется, пациентам ставятся ложные диагнозы и назначается неэффективное лечение.

Синегнойное воспаление подкожной клетчатки, реализующееся в виде гнойного целлюлита, является осложнением раневого процесса или первичной синегнойной инфекции [92]. Синегнойные фасциты, развивающиеся по типу вторичной инфекции, протекают крайне тяжело, могут приобретать некротизирующую форму и часто заканчиваются летальным исходом [93].

Интересным проявлением синегнойного поражения придатков кожи (ногтей и близлежащих мягких тканей) является «синдром зеленого ногтя». Клинически он проявляется симптомами местного воспаления, а также характерной темнозеленой окраской пораженного ногтя за счет пигмента пиоцианина. Поражается один, реже два ногтя на соседних пальцах; предрасполагающим фактором являются онихомикозы [94].

Современные данные говорят о том, что синегнойная палочка может поддерживать патогенез трофических язв. По крайней мере, с поверхности хронических трофических язв нижних конечностей *P. aeruginosa* высевается в патогенетически значимых концентрациях почти в половине случаев, часто сочетаясь с другими микробами (и практически во всех случаях — в ассоциации с золотистым стафилококком) [95].

Синегнойное поражение кишечника клинически проявляется в виде диареи [96]. Особый и крайне тяжелый случай диареи, сопровождающей синегнойный сепсис у детей первого года жизни, получил название «шанхайская лихорадка» [97]. В случае отсутствия или нерациональной антимикробной терапии дети с «шанхайской лихорадкой» погибают от последствий некроза кишечника.

Важнейшей группой заболеваний, которые часто вызывает *P. aeruginosa*, являются инфекции кровотока. Согласно данным A. Vitkauskien et al., синегнойные бактериемии составляют 2,7% всех клинических случаев бактериемии [67]. При этом 58,8% из них диагностировали в ОРИТ, остальные в иных отделениях; первичная бактериемия была выявлена у 62,5% больных. При вторичной бактериемии источники инфекции по локализации заняли следующие позиции: 52% — первичный очаг располагался в легких, 26% — первичный очаг представлял собой рану, 18% — первичная инфекция поражала мочевыводящие пути, 4% — первичный очаг находился в желчном пузыре. Более половины пациентов с диагностированной бактериемией имели два или более положительных критерия SIRS (от англ. **S**ystemic **I**nflammatory

Response Syndrome — синдром системного воспалительного ответа). Это говорит о корректности применения термина «сепсис» у подавляющего большинства пациентов с синегнойной бактериемией. Септикопиемия, самое частое проявление синегнойного сепсиса, может сопровождаться вторичными метастатическими поражениями кожи эритематозно-некротического характера (*ectyma gangrenosa*).

Синегнойные эндокардиты и медиастениты являются осложнениями стойких бактериемий, ранений или медицинских манипуляций; в качестве первичных процессов эти типы патологии встречаются казуистически редко.

В зависимости от локализации патологического процесса и адекватности проводимой антимикробной терапии летальность при синегнойной инфекции с поражением внутренних органов колеблется от 18 до 61% [98]. Согласно данным 2014 года, смертность от состояний, сопряженных с синегнойной бактериемией, составляет 38% [99]. До 30% пациентов умирают в 30-дневный срок, 53% из них умирают в первые 5 дней с момента регистрации инфекции кровотока. Смертность за 30-дневный период при инфекции кровотока, вызванной внебольничными штаммами синегнойной палочки, значительно ниже (26%), чем при аналогичной нозокомиальной инфекции (36%) [100]. Считается, что наиболее верным показателем, коррелирующим со смертностью при синегнойных инфекциях кровотока, является способность изолированного из крови штамма к продукции контактных токсинов. Наибольшая степень корреляции между летальностью и токсинообразованием прослеживается у штаммов, продуцирующих ExoU [101]. Другим предиктором высокой смертности является множественная антибиотикорезистентность (панрезистентность, мультирезистентность и расширенный спектр резистентности) штамма-возбудителя [102]. Непосредственным терминальным состоянием, приводящим к смерти пациента при синегнойной инфекции кровотока, чаще является септический шок.

Нужно признать, что значительное число случаев синегнойной инфекции является следствием медицинских манипуляций. Описаны ситуации, когда причиной развития синегнойной инфекции было инфицирование во время катетеризаций, пункций, миело- и вентрикулографии, бронхоскопии, урологических эндоскопических процедур, общехирургических операций, перевязок, а также использование контаминированных растворов антисептиков. Некоторые случаи поразительны. Так, зафиксировано инфицирование значительного числа пациентов одним клоном *P. aeruginosa* при их обследова-

нии контаминированным бронхоскопом, имевшим незначительный скрытый дефект, внутри которого синегнойная палочка (в ассоциации с *Serratia marcescens*) сохраняла жизнеспособность в процессе правильно проводимой дезинфекции [103].

### **Синегнойная палочка при полимикробной инфекции**

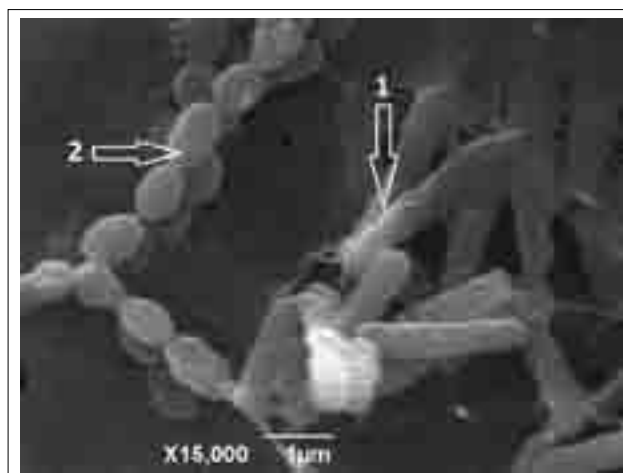
Как уже упоминалось, синегнойная палочка может быть участником полимикробного инфекционного процесса. Долгое время существование *P. aeruginosa* в стойких ассоциациях с другими микробами не рассматривалось в качестве патогенетически значимой проблемы, что было связано с многочисленными сведениями о межмикробной конкуренции, которую проявляет синегнойная палочка. Если следовать этой теории, то известные факты подавления синегнойной палочкой грибов рода *Candida* за счет фосфолипазы и феназинов должны были бы исключить возможность присоединения кандидоза к локальным очагам синегнойной инфекции [104]. Практическая медицина показывает обратную картину — синегнойно-кандидозные ассоциации являются распространенной этиологической причиной полимикробных инфекций [105]. В настоящее время молекулярные механизмы возникновения синегнойно-кандидозных ассоциаций изучены до такой степени, что могут служить моделью общих принципов кооперации *P. aeruginosa* с другими возбудителями. Одной из причин сожительства кандид и синегнойной палочки являются мутации генов *plcS* (структурный ген фосфолипазы C), *plcR* (ген, отвечающий за секрецию фосфолипазы C), *phnAB* (ген, мутация которого снижает синтез феназинов) [106]. Вследствие этого синегнойная палочка лишается своих главных инструментов в конкуренции с кандидами и начинает использовать тактику симбиоза с ними. Более того, низкие дозы феназинов (в 25–200 раз ниже токсических для кандид концентраций) модулируют вирулентность кандид и стимулируют формирование кандидозных биопленок [107, 108]. Из приведенной информации вытекает важное, клинически значимое следствие. Мутанты *P. aeruginosa* по феназинам формируют беспигментные колонии. Следовательно, неокрашенность колоний на питательной среде, а применительно к раневой инфекции — отсутствие характерной синегнойной окраски экссудата и перевязочных материалов, является прогностическим признаком возможного присоединения кандидозной инфекции. Справедливость требует отметить, что причина симбиоза с *P. aeruginosa* может быть связана и с кандидами, точнее — с их мутированными кло-

нами [109]. Мутации в генах *ssn3* (соответствует циклинозависимой киназе) и *ssn8* (соответствует циклиноподобному протенину), которые являются летальными мишенями для пиоцианина, делают кандиду нечувствительной к феназилам. При этом вирулентность и способность к биопленкообразованию у кандид сохраняется. Кандиды, в свою очередь, тоже могут усиливать вирулентность *P. aeruginosa*, находящихся в составе полимикробной биопленки [108].

В качестве патогенетически значимых ассоциантов синегнойной палочки могут выступать практически все оппортунистические микроорганизмы, включая *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Shigella flexneri* и др. [110–115]. Встречаются и более сложные ассоциации. Интересен случай тяжелого посттатуировочного гнойного целлюлита, вызванного ассоциацией *P. aeruginosa*/*Streptococcus pyogenes*/*Klebsiella oxytoca*/*S. aureus* и осложнившегося *P. aeruginosa*/*S. pyogenes*-индуцированной септицемией [116]. Опыт нашей лаборатории говорит о микробиологически подтвержденных случаях полимикробных инфекций кровотока у детей с участием синегнойной палочки. Так, в 2013–2014 гг. из периферической крови были изолированы ассоциации *P. aeruginosa*/*A. baumannii* и *P. aeruginosa*/*A. baumannii*/*K. pneumoniae* [117].

Еще один показательный пример полимикробной биопленки, в составе которой удалось визуализировать *P. aeruginosa* и *Enterococcus* spp., был обнаружен на Т-образном желчевыводящем катетере у пациента после холецистэктомии (см. рисунок) [118].

Нужно помнить, что в условиях организма во взаимоотношения между синегнойной палочкой и другими микробами вмешивается третий игрок — система иммунитета, которая вносит еще большую непредсказуемость в эволюцию инфекционного процесса, в связи с чем трактовка тяжести полимикробных инфекций может быть неоднозначной. Большинство экспертов считает, что второй возбудитель усиливает тяжесть течения и вероятность летального исхода синегнойной инфекции [111]. Однако есть и противоположная точка зрения, подкрепленная серьезными статистическими данными. В частности, A.R. Marra et al. показали, что мономикробные синегнойные инфекции кровотока по тяжести и летальности не отличались от инфекций, причиной которых была ассоциация *P. aeruginosa* с другим микробом [119]. В последнем случае лишь затруднялось индивидуальное прогнозирование летальности, основанное на оценке гематологических нарушений и данных шкалы APACHE.



Полимикробная биопленка, сформированная *P. aeruginosa* (1) и энтерококками (2) на Т-образном желчевыводящем катетере.

Сканирующая электронная микроскопия, увеличение  $\times 15\,000$  раз, препарат фиксирован глутаровым альдегидом и осмия тетраоксидом.

Существует еще одно негативное свойство, которое усиливается у синегнойной палочки в ассоциациях с другими бактериями — резистентность к антимикробным препаратам [120].

Перечисленные характеристики позволяют сделать заключение о том, что полимикробная инфекция является качественно иным состоянием, которое может потребовать нетривиальных подходов к его прогнозированию и терапии. В целом, как и в случае других пиогенных инфекций, топика синегнойного инфекционного процесса, степень тканевой деструкции и глубина инвазии, возможность генерализации и исход определяются сложными, не всегда предсказуемыми сочетаниями параметров вирулентности штамма, функционального статуса иммунной системы и адекватностью проводимой антибактериальной терапии.

### Общие принципы диагностики, лечения и профилактики

Пациентов с истинной патологией следует отличать от так называемого «колонизированного контингента», т. е. лиц, не имеющих клинических признаков синегнойной инфекции, но у которых высевается *P. aeruginosa*. В ОРИТ такой контингент может составлять до 30% от числа всех пациентов [121]. «Золотым стандартом» видовой идентификации *P. aeruginosa* остается бактериологическое исследование, которое ускоряется современными технологиями. К последним принадлежат: (1) биохимические автоматизированные исследования, (2) оценка протеомного профиля при помощи масс-спектрометрии и (3) методы, основанные на

амплификации ДНК (полимеразная цепная реакция). Попытки использовать в качестве маркеров синегнойной инфекции специфические антитела (секреторные IgA при муковисцидозе), метаболиты и структурные элементы (синильную кислоту, пигменты, липополисахарид эндотоксин) пока не нашли широкого распространения в клинической микробиологии. Важнейшей составной частью диагностических процедур является определение у выделенного изолята спектра чувствительности к антибиотикам на основе фенотипических (диско-диффузионный, E-тесты и др.) и молекулярных (определение генов резистентности) методов.

Безусловно, единственным реальным способом эрадикации синегнойной палочки является антимикробная химиотерапия. Эмпирическая антибиотикотерапия исключает применение препаратов, для которых у *P. aeruginosa* доказано наличие природной резистентности. К их числу относятся: ампициллин, амоксициллин, цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, эртапенем, канамицин, неомицин, тетрациклины, тигециклин, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксазол (согласно рекомендациям «Европейского комитета по тестированию чувствительности к антибиотикам — EUCAST», режим доступа: <http://www.eucast.org>). Широкое распространение приобретенной резистентности среди клинически значимых клонов *P. aeruginosa* требует назначения антибиотиков с учетом знания спектра чувствительности у конкретного изолята. Количественно оценить чувствительность *in vitro* возможно для довольно ограниченного набора антибиотиков. EUCAST рекомендует проводить такую оценку для 17 препаратов: пиперациллина, пиперациллина/тазобактама, тикарциллина, тикарциллина/клавуланата, цефепима, цефтазидима, дорипенема, имипенема, меропенема, азтреонама, цiproфлоксацина, левофлоксацина, амикацина, гентамицина, нетилмицина, тобрамицина, полимиксина E (колистина). Для последнего оценивается только минимальная подавляющая концентрация, но не зона задержки роста при использовании диско-диффузионного метода.

В литературе имеются противоречивые данные о выборе между монотерапией и назначением комбинаций препаратов при синегнойной моноинфекции [122]. Некоторые эксперты связывают неизученность вопроса с отсутствием интереса к комбинированной терапии у фармацевтических компаний, спонсирующих клинические исследования [123]. Безусловно, выбор в пользу комбинированной терапии делается во всех случаях, когда диагностирована полимикробная инфекция.

Другой важный вопрос, касающийся выбора между местной или системной терапией при локализованных формах синегнойной инфекции, должен решаться в пользу системного назначения антибиотиков. В ряде случаев системная антибиотикотерапия может успешно дополняться местными препаратами. Например, описан случай положительной динамики у пациентов с «синдромом зеленого ногтя», когда предшествующая неэффективная системная терапия левофлоксацином и итраконазолом (итраконазол назначался для лечения сопутствующего микоза) была дополнена местным препаратом на основе тобрамицина [124].

Антивирулентная терапия синегнойных инфекций, о которой много и оптимистично говорят в последние годы, до сих пор не нашла эффективного применения в клинике. Лечебное и профилактическое применение вакцинных препаратов и препаратов на основе специфических антител также пока не получило практического выхода, хотя их доклинические и даже клинические испытания проводятся более 20 лет.

Неспецифическая профилактика сводится к проведению общих противоэпидемических мероприятий, направленных на ликвидацию путей передачи и санацию/дезинфекцию/изоляция источников инфекции.

## Заключение

Проведенный анализ литературы говорит о том, что к настоящему времени получен огромный массив данных, детально характеризующих молекулярные механизмы вирулентности *P. aeruginosa* и реализацию патогенеза синегнойной инфекции. Накопленная информация о патогенетических механизмах позволяет убедиться лишь в сложности взаимоотношений между синегнойной палочкой и организмом человека, но, к сожалению, не служит достаточной базой для создания эффективных способов управления инфекционным процессом. Надежда на разработку успешных методов контроля за синегнойной инфекцией может быть связана с дальнейшими исследованиями, объединяющими усилия специалистов разного профиля — микробиологов, молекулярных биологов, эпидемиологов, патофизиологов, иммунологов и врачей-клиницистов.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (уникальный идентификатор прикладных научных исследований — RFMEFI60714X0064).



Литература

- Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: ESKAPE. *J Infect Dis* 2008; 197(8):1079-81.
- Kung V.L., Ozer E.A., Hauser A.R. The accessory genome of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology and molecular biology reviews* 2010; 74(4):621-41.
- Hancock R.E.W., Siehnel R., Martin N. Outer membrane proteins of *Pseudomonas*. *Molecular microbiology* 1990; 4(7):1069-75.
- May T.B., Shinabarger D., Maharaj R., Kato J., DeVault J.D., Chu L., et al. Alginate synthesis by *Pseudomonas aeruginosa*: a key pathogenic factor in chronic pulmonary infections of cystic fibrosis patients. *Clin microbiol rev* 1991; 4(2):191-206.
- Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Руднева Е.И., Чистякова В.П. *Pseudomonas aeruginosa*: характеристика биопленочного процесса. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология 2012; 1:3-8.
- Flemming H.C. The perfect slime // *Colloids and Surfaces*. In: *Biointerfaces* 2011; 86(2):251-9.
- Turner J.M., Messenger A.J. Occurrence, biochemistry and physiology of phenazine pigment production. *Advances in microbial physiology* 1986; 27:211-75.
- Wahba A.H. Pyrrobrin-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied microbiology* 1965; 13(2):291-2.
- Cox C.D., Parker J. Use of 2-aminoacetophenone production in identification of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 1979; 9(4):479-84.
- Visca P., Imperi F., Lamont I.L. Pyoverdine siderophores: from biogenesis to biosignificance. *Trends in microbiology* 2007; 15(1):22-30.
- Visca P., Ciervo A., Sanfilippo V., Orsi N. Iron-regulated salicylate synthesis by *Pseudomonas* spp. *J Gen Microbiol* 1993; 139:1995-2001.
- Giltner C.L., Van Schaik E.J., Audette G.F., et al. The *Pseudomonas aeruginosa* type IV pili receptor binding domain functions as an adhesin for both biotic and abiotic surfaces. *Molecular microbiology* 2006; 59(4):1083-96.
- Sato H., Okinaga K., Saito H. Role of pili in the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* burn infection. *Microbiol Immunol* 1988; 32:131-9.
- Heiniger R.W., Winther-Larsen H.C., Pickles R.J., Koomey M., Wolfgang M.C. Infection of human mucosal tissue by *Pseudomonas aeruginosa* requires sequential and mutually dependent virulence factors and a novel pilus-associated adhesion. *Cellular Microbiol* 2010; 12(8):1158-73.
- van Schaik E.J., Giltner C.L., Audette G.F., Keizer D.W., Bautista D.L., Slupsky C.M., et al. DNA binding: a novel function of *Pseudomonas aeruginosa* type IV pili. *J Bacteriol* 2005; 187(4):1455-64.
- Pier G.B. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: A major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity. *Int J Med Microbiol* 2007; 297(5):277-95.
- Plotkowski M.C., Tournier J.M., Puchelle E. *Pseudomonas aeruginosa* strains possess specific adhesins for laminin. *Infect Immun* 1996; 64(2):600-5.
- Carnoy C., Scharfman A., Van Brussel E., Lamblin G., Ramphal R., Roussel P. *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane adhesins for human respiratory mucus glycoproteins. *Infection and Immunity* 1994; 62(5):1896-900.
- Arhin A., Boucher C. The outer membrane protein OprQ and adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to human fibronectin. *Microbiology* 2010; 156(5):1415-23.
- Azghani A.O., Idell S., Bains M., Hancock R.E. *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane protein F is an adhesin in bacterial binding to lung epithelial cells in culture. *Microbial pathogenesis* 2002; 33(3):109-14.
- Gilboa-Garber N., Avichezer D., Garber N.C. Bacterial lectins: properties, structure, effects, function and applications. In: Gabius H.-J., Gabius S. editors. *Glycosciences: Status and perspectives*. Germany: Wiley-VCH; 2002. p. 369-73.
- Caballero A.R., Moreau J.M., Engel L.S., Marquart M.E., Hill J.M., O'Callaghan R.J. *Pseudomonas aeruginosa* protease IV enzyme assays and comparison to other *Pseudomonas* proteases. *Annal Biochem* 2001; 290:330-7.
- Engel L.S., Hill J.M., Caballero A.R., Green L.C., O'Callaghan R.J. Protease IV, a unique extracellular protease and virulence factor from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Chem* 1998; 273:16792-7.
- Ostroff R.M., Vasil M.L. Identification of a new phospholipase C activity by analysis of an insertional mutation in the hemolytic phospholipase C structural gene of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriology* 1987; 169(10):4597-601.
- Konig B., Jaeger K.E., Sage A.E., Vasil M.L., Konig W. Role of *Pseudomonas aeruginosa* lipase in inflammatory mediator release from human inflammatory effector cells (platelets, granulocytes, and monocytes). *Infect Immun* 1996; 64(8):3252-8.
- Morlon-Guyot J., Mere J., Bonhoure A., Beaumelle B. Processing of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A is dispensable for cell intoxication. *Infection and immunity* 2009; 77(7):3090-9.
- Veesenmeyer J.L., Hauser A.R., Lisboa, T., Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* virulence and therapy: evolving translational strategies. *Crit Care Med* 2009; 37(5):1777.
- Sato H., Frank D.W. ExoU is a potent intracellular phospholipase. *Mol Microbiol* 2004; 53(5):1279-90.
- Cigana C., Curcurù L., Leone M.R., Ieranò T., Lorè N.I., Bianconi I., et al. *Pseudomonas aeruginosa* exploits lipid A and muropeptides modification as a strategy to lower innate immunity during cystic fibrosis lung infection. *PLoS one* 2009; 4(12):e8439.
- Grover S., Batish V.K., Srinivasan R.A. Production and properties of crude enterotoxin of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Food Microbiol* 1990; 10(3):201-8.
- Williams H.D., Zlosnik J.E.A., Ryall B. Oxygen, cyanide and energy generation in the cystic fibrosis pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *Adv Microb Physiol* 2007; 52:1-71.
- Пыж А.Э., Никандров В.Н. Вклад сине-зеленых пигментов *Pseudomonas aeruginosa* в гемолитическую активность культуральной жидкости. *Журн микробиол* 2011; 1:19-25.
- Sadikot R.T., Blackwell T.S., Christman J.W., Prince A.S. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(11):1209-23.
- Jenkins C.E., Swiatoniowski A., Power M.R., Lin T.J. *Pseudomonas aeruginosa*-induced human mast cell

- apoptosis is associated with up-regulation of endogenous Bcl-xS and down-regulation of Bcl-xL. *J Immunology* 2006; 177(11):8000-7.
35. Cornelis P., Dingemans J. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3(7):1-7.
  36. MacDonald I.A., Kuehn M.J. Stress-induced outer membrane vesicle production by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2013; 195(13):2971-81.
  37. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д. Нейтрофилы и биоупленка: диалектика взаимоотношений. *Журн микробиол* 2013; 6:105-11.
  38. Кузнецова М.В., Николаева Н.В., Розанова С.М., Карлунина Т.И. Формирование биоупленок нозокомиальными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*. *Журн микробиол* 2011; 4: С. 8-148.
  39. Чеботарь И.В. Механизмы антибиоупленочного иммунитета. *Вестник РАМН* 2012; 12:22-9.
  40. Buret A., Ward, K.H. Olson, M.E., Costerton, J.W. An in vivo model to study the pathobiology of infectious biofilms on biomaterial surfaces. *J biomedical materials research* 1991; 25(7):865-74.
  41. Wingender J., Flemming H.C. The biofilm matrix. *Nature Rev Microbiol* 2010; 13:623-33.
  42. Gurung J., Khyriem A.B., Banik A., Lyngdoh W.V., Choudhury B., Bhattacharyya P. Association of biofilm production with multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2013; 17(4):214-8.
  43. Sanchez C.J., Mende K., Beckius M.L., Akers K.S., Romano D.R., Wenke J.C., Murray C.K. Biofilm formation by clinical isolates and the implications in chronic infections. *BMC infectious diseases* 2013; 13(1):47.
  44. Liang X., Pham X.Q.T., Olson M.V., Lory S. Identification of a genomic island present in the majority of pathogenic isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2001; 183(3):843-53.
  45. Singh G., Srinivasan R., Cheng J., Peng Z., Fujimura K., Baek M.S., et al. Rearrangement of a large novel *Pseudomonas aeruginosa* gene island in strains isolated from a patient developing ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol* 2014; 52(7):2430-8.
  46. Jimenez P.N., Koch G., Thompson J.A., Xavier K.B., Cool R.H., Quax W.J. The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2012; 76(1):46-65.
  47. Jakobsen T.H., Bjarnsholt T., Jensen P.O., Givskov M., Hoiby N. Targeting quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: current and emerging inhibitors. *Future microbiology* 2013; 8(7):901-21.
  48. Weng L., Zhang Y., Yang Y., Wang L. Isolation of the autoinducer-quenching strain that inhibits LasR in *Pseudomonas aeruginosa*. *Intern J Molecular Sciences* 2014; 15(4):6328-42.
  49. Campodonico V.L., Gadjeva M., Paradis-Bleau C., Uluer A., Pier G.B. Airway epithelial control of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Trends in molecular medicine* 2008; 14(3):120-33.
  50. Weinstein R.J., Young L.S. Neutrophil function in gram-negative rod bacteremia. The interaction between phagocytic cells, infecting organisms, and humoral factors. *J Clinical Investigation* 1976; 58(1):190-9.
  51. Lavoie E.G., Wangdi T., Kazmierczak B.I. Innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Microbes and Infection* 2011; 13(14):1133-45.
  52. Peterson P.K., Kim Y.O.U.N.G.K.I., Schmelting D.A.V.I.D., Lindemann M.A.R.J.O.R.I.E., Verhoef J., Quie P.G. Complement-mediated phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Lab Clin Med* 1978; 92:883-94.
  53. Pier G.B., Ames P. Mediation of the killing of rough, mucoid isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis by the alternative pathway of complement. *J Infect Diseases* 1984; 150(2):223-8.
  54. Morrin M., Reen D.J. Inhibition of the adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to epithelial cells by IgG subclass antibodies. *J Medical Microbiology* 1993; 39(6):459-66.
  55. Masinick S.A., Montgomery C.P., Montgomery P.C., Hazlett L.D. Secretory IgA inhibits *Pseudomonas aeruginosa* binding to cornea and protects against keratitis. *Investigative ophthalmology & visual science* 1997; 38(5):910-918.
  56. Hollsing A.E., Granström M., Vasil M.L., Wretling B., Strandvik B. Prospective study of serum antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* exoproteins in cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1987; 25(10):1868-74.
  57. Balachandran P., Dragone L., Garrity-Ryan L., Lemus A., Weiss A., Engel J. The ubiquitin ligase Cbl-b limits *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin T-mediated virulence. *J Clin Invest* 2007; 117(2):419-27.
  58. Zweigner J., Schumann R.R., Weber J.R. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect* 2006; 8:946-52.
  59. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect Immun* 2008; 76(9):4176-82.
  60. Burton M.F., Steel P.G. The chemistry and biology of LL-37. *Natural product reports* 2009; 26(12):1572-84.
  61. Walker T.S., Tomlin K.L., Worthen G.S., Poch K.R., Lieber J.G., Saavedra M.T., et al. Enhanced *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development mediated by human neutrophils. *Infect Immun* 2005; 73(6):3693-701.
  62. Robertson D.M., Parks Q.M., Young R.L., Kret J., Poch K.R., Malcolm K.C. et al. Disruption of contact lens-associated *Pseudomonas aeruginosa* biofilms formed in the presence of neutrophils. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(5):2844-50.
  63. Mathee K., Ciofu O., Sternberg C., Lindum P.W., Campbell J.I., Jensen P. et al. Mucoid conversion of *Pseudomonas aeruginosa* by hydrogen peroxide: a mechanism for virulence activation in the cystic fibrosis lung. *Microbiology* 1999; 145(Pt6):1349-57.
  64. Young R.L., Malcolm K.C., Kret J.E., Caceres S.M., Poch K.R., Nichols D.P., et al. Neutrophil extracellular trap (NET)-mediated killing of *Pseudomonas aeruginosa*: evidence of acquired resistance within the CF airway, independent of CFTR. *PLoS One* 2011; 6(9): e23637.
  65. Driscoll J.A., Brody S.L., Kollef M.H. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 2007; 67(3):351-68.
  66. Lin M.F., Chen Y.L. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: treatment and outcome—an analysis of 56 episodes. *Infect Dis Clin Practice* 2006; 14(3):150-3.

67. Vitkauskienė A., Skrodenienė E., Dambrauskienė A., Macas A., Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46(7):490-5.
68. Agodi A., Barchitta M., Cipresso R., Giaquinta L., Romeo M.A., Denaro C. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive care medicine*. 2007; 33(7):1155-61.
69. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИОРИТа. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(4):294-304.
70. Custovic A., Smajlovic J., Hadzic S., Ahmetagic S., Tihic N., Hadzagic H. Epidemiological surveillance of bacterial nosocomial infections in the surgical intensive care unit. *Materia socio-medica* 2014; 26(1):7-11.
71. Nseir S., Martin-Loeches I., Makris D., Jaillette E., Karvouniaris M., Valles J., et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2014; 18(3): R129.
72. Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *American J Respiratory Critical Care Medicine* 2002; 165(7):867-903.
73. Silva Filho L.V.R.F., Ferreira F.D.A., Reis F.J.C., Britto M.C.A.D., Levy C.E., Clark O., et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Brasileiro de Pneumologia* 2013; 39(4):495-512.
74. Gallego M., Pomares X., Espasa M., Castaner E., Sole M., Suarez D., et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC pulmonary medicine* 2014; 14(1):103.
75. Mansoor T., Musani M.A., Khalid G., Kamal M. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic suppurative otitis media: sensitivity spectrum against various antibiotics in Karachi. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21(2):120-3.
76. Nadel D.M., Lanza D.C., Kennedy D.W. Endoscopically guided cultures in chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998; 12:233-41.
77. Hazlett L.D. Bacterial infections of the cornea (*Pseudomonas aeruginosa*). *Chem Immunol Allergy* 2007; 92:185-94.
78. Mittal R., Aggarwal S., Sharma S., Chhibber S., Harjai K. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a minireview. *J Infect Public Health* 2009; 2(3):101-11.
79. Salmen P., Dwyer D.M., Vorse H., Kruse W. Whirlpool-associated *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections. *JAMA* 1983; 250(15):2025-26.
80. Sharma S., Kaur R., Yadav V., Harjai K., Joshi K. Contribution of exotoxin A of *Pseudomonas aeruginosa* in acute and chronic experimental renal infection. *Jap J Infect Dis* 2004; 57(3):119-20.
81. Egan C.A., O'Reilly M.A., Meadows K.P. Relapsing Henoch-Schönlein purpura associated with *Pseudomonas aeruginosa* pyelonephritis. *J American Academy of Dermatology* 2000; 42(2):381-3.
82. Wagenlehner F.M., Pilatz A., Bschleipfer T., Diemer T., Linn T., Meinhardt A., et al. Bacterial prostatitis. *World J Urology* 2013; 31(4):711-6.
83. Kabiri M., Barkat A., El Ajaje H., Allali N., Dafiri R., Lamdouar-Bouazzaoui N. Neonatal epididymo-orchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a case report. *Cases Journal* 2010; 3(1):44.
84. Augustin P., Tran-Dinh A., Valin N., Desmard M., Crevecoeur M.A., Muller-Serieys C., et al. *Pseudomonas aeruginosa* post-operative peritonitis: clinical features, risk factors, and prognosis. *Surg Infect* 2013; 14(3):297-303.
85. Yaita K., Sameshima I., Takeyama H., Matsuyama S., Nagahara C., Hashiguchi R., et al. Liver abscess caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* treated with colistin; a case report and review of the literature. *Intern Medicine (Tokyo, Japan)* 2012; 52(12):1407-12.
86. Carek P.J., Dickerson L.M., Sack J.L. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician* 2001; 63(12):2413-20.
87. Фоминых С.Г. Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(4):368-75.
88. Андреева С.В., Бахарева Л.И., Нохрин Д.Ю. Видовой состав микрофлоры ожоговых ран пациентов Челябинского областного ожогового центра. *Вестник Челябинского государственного университета* 2013; 7:58-9.
89. Guggenheim M., Zbinden R., Handschin A.E., Gohritz A., Altintas M.A., Giovanoli P. Changes in bacterial isolates from burn wounds and their antibiograms: a 20-year study (1986-2005). *Burns* 2009; 35(4):553-60.
90. Calhoun J.H., Murray C.K., Manring M.M. Multidrug-resistant organisms in military wounds from Iraq and Afghanistan. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2008; 466(6):1356-62.
91. Yu Y., Cheng A.S., Wang L., Dunne W.M., Bayliss S.J. Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J American Academy of Dermatology* 2007; 57(4):596-600.
92. Wu D.C., Chan W.W., Metelitsa A.I., Fiorillo L., Lin A.N. *Pseudomonas* Skin Infection. *Amer J Clinical Dermatology* 2011; 12(3):157-69.
93. Lota A.S., Altaf F., Shetty R., Courtney S., McKenna P., Iyer S. A case of necrotising fasciitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bone & Joint Surgery, British Volume* 2010; 92(2):284-5.
94. Müller S., Ebnöther M., Itin P. Green nail syndrome (*Pseudomonas aeruginosa* Nail Infection): two cases successfully treated with topical nadifloxacin, an acne medication. *Case reports in dermatology* 2014; 6(2):180.
95. Thomsen T.R., Aasholm M.S., Rudkjøbing V.B., Saunders A.M., Bjarnsholt T., Givskov M., et al. The bacteriology of chronic venous leg ulcer examined by culture-independent molecular methods. *Wound repair and regeneration* 2010; 18(1):38-49.
96. Adlard P.A., Kirov S.M., Sanderson K., Cox, G.E. *Pseudomonas aeruginosa* as a cause of infectious diarrhoea. *Epidemiology and Infection* 1998; 121(1):237-41.
97. Chuang C.H., Wang Y.H., Chang H.J., Chen H.L., Huang Y.C., Lin T.Y., et al. Shanghai fever: a distinct *Pseudomonas aeruginosa* enteric disease. *Gut* 2014; 63(5):736-43.

98. Bassetti M., Righi E., Viscoli C. *Pseudomonas aeruginosa* serious infections: mono or combination antimicrobial therapy? *Curr Med Chem* 2008; 14:517-22.
99. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., Seifert H., Wenzel R.P., Edmond M.B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.
100. Hattemer A., Hauser A., Diaz M., Scheetz M., Shah N., Allen J.P., et al. Bacterial and clinical characteristics of health care-and community-acquired bloodstream infections due to *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob Ag Chemotherapy* 2013; 57(8):3969-75.
101. Pena C., Cabot G., Gomez-Zorrilla S., Zamorano L., Ocampo-Sosa A., Murillas J., et al. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2014; doi: 10.1093/cid/cit666 [Epub ahead of print].
102. Dantas R.C., Ferreira M.L., Gontijo-Filho P.P., Ribas R.M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Medical Microbiology* 2014; jmm. 0.073262-0 [Epub ahead of print].
103. Kirschke D.L., Jones T.F., Craig A.S., Chu P.S., Mayernick G.G., Patel J.A., et al. *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* contamination associated with a manufacturing defect in bronchoscopes. *New England J Medicine* 2003; 348(3):214-20.
104. Gibson J., Sood A., Hogan D.A. *Pseudomonas aeruginosa* – *Candida albicans* interactions: localization and fungal toxicity of a phenazine derivative. *Applied and environmental microbiology* 2009; 75(2):504-13.
105. Leclair L.W., Hogan D.A. Mixed bacterial-fungal infections in the CF respiratory tract. *Medical Mycology* 2010; 48(Suppl 1):125-32.
106. Hogan D.A., Kolter R. *Pseudomonas* – *Candida* interactions: an ecological role for virulence factors. *Science* 2002; 296(5576):2229-32.
107. Morales D.K., Grahl N., Okegbe C., Dietrich L.E., Jacobs N.J., Hogan D.A. Control of *Candida albicans* metabolism and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* phenazines. *MBio* 2013; 4(1): e00526.
108. Trejo-Hernández A., Andrade-Domínguez A., Hernández M., Encarnación S. Interspecies competition triggers virulence and mutability in *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa* mixed biofilms. *The ISME journal* 2014; 8(10):1974-88.
109. Lindsay A.K., Morales D.K., Liu Z., Grahl N., Zhang A., Willger S.D., et al. Analysis of *Candida albicans* mutants defective in the Cdk8 module of mediator reveal links between metabolism and biofilm formation. *PLoS genetics* 2014; 10(10):1004567.
110. Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Евтеева Н.И., Руднева Е.И. Межвидовое общение бактерий и образование смешанной (полимикробной) биоплёнки. *Журн микробиол* 2012; 1:93-101.
111. Aliaga L., Mediavilla J.D., Llosa J., Miranda C., Rosa-Fraile M. Clinical significance of polymicrobial versus monomicrobial bacteremia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *Europ J Clinical Microbiol Infectious Dis* 2000; 19(11):871-4.
112. Pastar I., Nusbaum A.G., Gil J., Patel S.B., Chen J., Valdes J. et al. Interactions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PloS one* 2013; 8(2):56846.
113. Hobbs R.D., Downing S.E., Andriole V.T. Four-valve polymicrobial endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*. *American J Medicine* 1982; 72(1):164-8.
114. Qadri S.M.H., Khalil S.H. Polymicrobial septicemia due to *Shigella flexneri* and *Pseudomonas aeruginosa*: first report. *J National Medical Association* 1987; 79(12):128-1292.
115. Bovo R., Benatti A., Ciorba A., Libanore M., Borrelli M., Martini A. *Pseudomonas* and *Aspergillus* interaction in malignant external otitis: risk of treatment failure. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica* 2012; 32(6):416-9.
116. Korman T.M., Grayson M.L., Turnidge J.D. Polymicrobial septicemia with *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pyogenes* following traditional tattooing. *J Infection* 1997; 35(2):203.
117. Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Тепаев Р.Ф., Карасева О.В., Чеботарь И.В. Масс-спектрометрическая идентификация возбудителей инфекций кровотока: опыт в педиатрической практике. *Росс педиатрический журнал* 2014; 17(5):4-9.
118. Погорелов А.Г., Чеботарь И.В., Погорелова В.Н. Изучение микробной биопленки на внутренней поверхности катетера методом сканирующей электронной микроскопии. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2014; 2:133-6.
119. Marra A.R., Bearman G.M., Wenzel R.P., Edmond M.B. Comparison of the systemic inflammatory response syndrome between monomicrobial and polymicrobial *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 2005; 5(1):94.
120. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(1):51-8.
121. Agodi A., Barchitta M., Ciproso R., Giaquinta L., Romeo M.A., Denaro C. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intens Care Med* 2007; 33(7):1155-61.
122. Traugott K.A., Echevarria K., Maxwell P., Green K., Lewis J.S. Monotherapy or combination therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* conundrum. *Pharmacotherapy*. 2011; 31(6):598-608.
123. Paul M., Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(2):277-93.
124. Bae Y., Lee G.M., Sim J.H., Lee S., Lee S.Y., Park Y.L. Green nail syndrome treated with the application of tobramycin eye drop. *Ann Dermatology* 2014; 26(4):514-16.

## Септический артрит у взрослых

О.В. Теплякова<sup>1,2</sup>, В.А. Руднов<sup>1,2</sup>, Г.И. Шлыкова<sup>2</sup>, Т.Г. Доценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> МО «Новая больница», Екатеринбург, Россия

Септический артрит является неотложной клинической ситуацией: деструктивные изменения в суставе происходят быстро и приводят к значительной функциональной недостаточности и смерти. Риск септических артритов существенно возрастает у пациентов с преморбидными поражениями суставов (особенно ревматоидным артритом), а также после эндопротезирования суставов. Постановка точного диагноза затруднена и часто отсрочена, особенно у пациентов с сопутствующими воспалительными заболеваниями суставов. В обзоре приведе-

ны данные по эпидемиологии, факторам риска, алгоритмам диагностики септического артрита, выделены ведущие возбудители заболевания в зависимости от клинических групп и географических регионов, рассмотрены проблемы оптимальной эмпирической антибиотикотерапии и обсуждены вопросы антибиотикопрофилактики септического артрита у взрослых.

**Ключевые слова:** септический артрит, диагностика, артрит протезированных суставов, антибиотикотерапия, антибиотикопрофилактика.

### Septic Arthritis in Adults

O.V. Teplyakova<sup>1,2</sup>, V.A. Rudnov<sup>1,2</sup>, G.I. Shlykova<sup>2</sup>, T.G. Dotsenko<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> «The New Hospital», Ekaterinburg, Russia

Septic arthritis is a rheumatologic emergency as joint destruction occurs rapidly and can lead to significant morbidity and mortality. The risk of septic arthritis significantly increased in patients with premorbid affected joints (especially with rheumatoid arthritis), and also after arthroplasty. Accurate diagnosis can be particularly challenging and is often delayed especially in patients with underlying inflammatory joint disease. This review pres-

ents the data on epidemiology, the risk factors and diagnostic algorithms for septic arthritis; outlines the leading causative agents of disease depending on the clinical groups and geographical areas; considers the optimal empirical antibiotic therapy and discusses the prophylaxis of septic arthritis in adults.

**Key words:** septic arthritis, diagnosis, prosthetic joint arthritis, antimicrobial therapy, antibiotic prophylaxis.

Контактный адрес:

Ольга Вячеславовна Теплякова

Эл. почта: oteplyakova@e1.ru

*Септический артрит* (СА) является неотложной клинической ситуацией, характеризующейся проникновением в суставное пространство различных микроорганизмов, наиболее часто — бактерий. Репликация микроорганизмов с последующим развитием воспалительного процесса может привести к быстрой деструкции сустава. Ошибки в ранней диагностике и лечении СА являются причиной не только развития выраженной функциональной недостаточности сустава, но и значительного роста летальных исходов.

### Эпидемиология и группы риска септических артритов

Эпидемиологические данные о частоте развития СА недостаточны. По данным ряда наблюдательных исследований ежегодно диагностируется 1,6–7,1 случаев на 100 тыс. человеко-лет [1–4]. Однако предполагается, что официально регистрируется только до 35% случаев СА [2], т. е. истинная частота их может быть выше в 2,6 раза. Результаты исследований последних лет показали существенный рост заболеваемости СА: в 2,5 раза за прошедшие 10 лет [3], что связано с процессом естественного старения человечества, накопленной заболеваемостью (известно, что ряд патологических состояний предрасполагает к развитию инфекционного поражения суставов), внутривенным использованием наркотических средств, а также с ятрогенным вмешательством, сопровождающимся доступом в полость сустава.

Ведущей группой риска развития СА у взрослых являются пациенты с предшествующей патологией суставов (на их долю приходится до 47% случаев СА), в частности страдающие *ревматоидным артритом* (РА). Первое сообщение об ассоциации РА с высоким риском развития инфекционного поражения суставов относится к 1958 г. [5]. Показатель заболеваемости септическим артритом составляет до 40–180 случаев на 100 тыс. человеко-лет среди пациентов с РА. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Наличие первоначального повреждения суставов у пациентов с РА предрасполагает к бактериальной колонизации за счет неполноценного фагоцитоза и дефицита экспрессии С'З компонента комплемента на полиморфонуклеарных клетках [6–12]. Кроме того, в субсиновиальном пространстве происходят процессы неоваскуляризации. Не исключено, что бактериальная окклюзия сосудов приводит к ишемическим изменениям субхондральной кости и распространению инфекционного процесса субсиновиально по направлению к подлежащей кости [11].

Высказывается мнение о возможности негативного влияния терапии иммуносупрессивными агентами, включая глюкокортикоидную терапию, на риск развития СА за счет снижения активности иммунной системы, необходимой для защиты от патогенных микроорганизмов [6–9]. Проведенная оценка влияния современной иммуносупрессивной терапии при РА действительно продемонстрировала увеличение риска развития СА у пациентов, получающих сульфасалазин: *отношение шансов* (ОШ) составило 1,74 (1,04–2,91), и *противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания* (DMARDs) ОШ=2,5 (1,64–3,81) [9]. Однако ограничение данного исследования связано с ретроспективным характером анализа, несопоставимыми по течению РА группами больных и связанным с этим выбором лекарственной терапии. В связи с этим авторы признают, что дальнейший анализ результатов может показать отсутствие значимых различий в риске развития СА при получении пациентами различных групп DMARDs. Важным результатом представленного исследования является отсутствие влияния метотрексата на риск развития СА, что может быть связано со снижением активности воспаления синовиальной оболочки и приводит к меньшей вероятности колонизации бактерий в случаях транзитной бактериемии.

В исследованиях, посвященных частоте СА у пациентов, страдающих РА и получающих анти-ФНО терапию, установлен относительный риск развития СА равный 2,3, по сравнению с общей когортой больных РА. Однако большая тяжесть РА в первой группе пациентов не позволяет сделать однозначный вывод о том, что именно терапия препаратами, относящимися к группе анти-ФНО, является причиной увеличения частоты СА [6].

В то же время многочисленными исследователями признается, что у пациентов, страдающих РА и получающих терапию глюкокортикоидами, ОШ развития СА значимо увеличивается, достигая 2,94 (1,93–4,46) [9, 13, 14].

В генезе инфекционного поражения суставов имеют значение и другие преморбидные заболевания опорно-двигательного аппарата: в 15–20% случаев септический артрит развивается у пациентов с предшествующим остеоартрозом, до 4% у больных спондилоартритами, в ряде случаев возможно сосуществование микрокристаллических артропатий и септического артрита (4%) [1, 2, 15].

Другими предрасполагающими факторами развития СА являются старение населения и наличие системной патологии. Отношение шансов СА составляет у пациентов с сахарным диабетом

3,3 (1,1–10,1), хронической сердечной недостаточностью – 3,23 (2,26–4,64), хронической почечной недостаточностью – 9,47 (5,32–16,9). Подчеркнем, что инфекционные заболевания кожи также являются важным фактором риска СА: ОШ=27,2, (7,6–27,1).

Возраст 45–60 лет увеличивает риск развития СА: ОШ=2,58 (1,65–4,04), в 60–70 лет ОШ=4,13 (2,66–6,40), а в возрасте старше 70 лет ОШ=3,96 (2,56–6,12), что значительно выше по сравнению с лицами до 45 лет [9, 16].

В связи с распространенным использованием внутривенных наркотических и психостимулирующих средств, данный фактор в настоящее время относится к общепризнанным рискам развития СА. В проведенных эпидемиологических исследованиях на долю СА, развившихся вследствие внутривенной наркомании, приходится 9,3% случаев [16].

A.J. Geirsson с соавт. указали, что увеличение распространенности СА связано в 41,8% случаев с ятрогенными причинами, из них: хирургическое лечение на суставах с открытым доступом составило 14,1%, артроскопии – 9,8%, а артроцентез – 17,9% [3]. В исследовании M.N. Gupta с соавт. описано развитие СА у трех пациентов в течение двух недель после установки электрокардиостимулятора [1]. Таким образом, любое вмешательство может являться потенциальным риском формирования СА.

Тем не менее, основной ятрогенной причиной СА является протезирование суставов. Использование периоперационной антибиотикопрофилактики позволило снизить риск интраоперационной инфекции до менее 1% при тотальном эндопротезировании тазобедренного и менее 2% – коленного сустава, однако полностью риск не ликвидирован [17]. ОШ развития СА при эндопротезировании составляет 15,95 (4,1–54,3); а (для сравнения) при любом хирургическом вмешательстве на суставах ОШ=5,1 (2,2–1,9) [4].

Традиционно в качестве одной из ведущих причин развития СА указывается диссеминированная гонококковая инфекция. Однако исследований, касающихся эпидемиологии данной проблемы, крайне мало. Частота развития СА, связанных с гонококковой инфекцией, может быть предположительно вычислена только по косвенным данным. Так, известно, что по оценкам ВОЗ, в 2008 г. зарегистрировано 106 млн случаев инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae*. В России в 2009 г. заболеваемость гонореей составила 48,1 на 100 тыс. населения [18]. По данным К.К. Kerle и соавт., диссеминация гонококковой инфекции происходит в 0,5–3% случаев [19], хотя не исключено,

что в ряде этнических групп диссеминация может наблюдаться значительно реже [20].

Представленная в результате наблюдения за 21 пациентом клиническая характеристика диссеминированной гонококковой инфекции свидетельствует, что развитие СА обычно происходит примерно у 2/3 пациентов [21]. Более подробные эпидемиологические данные, касающиеся гонококкового артрита, нами не найдены. Исходя из собственного клинического опыта, мы предполагаем существование проблемы гиподиагностики гонококковых артритов. Вероятно это может быть связано с трудностью диагностики: по данным того же исследования, генитальные симптомы присутствовали только у 23,8% пациентов с диссеминированной гонококковой инфекцией, а диагноз мог быть подтвержден преимущественно при исследовании синовиальной жидкости (52,4%), но не при проведении бактериологического исследования половых органов (14,3%) или исследования гемокультуры (19% положительных результатов) [21]. Другой предполагаемой причиной низкого уровня диагностики гонококковых СА, по нашему мнению, может являться высокая частота использования антибактериальных препаратов без идентификации генеза артрита.

#### Источник инфицирования суставов и этиология

Крупное многоцентровое проспективное исследование, проведенное в Нидерландах в 1990–1993 гг., показало, что во всей когорте выявленных за этот период СА у взрослых пациентов в 2/3 случаев развитие заболевания было связано с гематогенным путем инфицирования. Из них в 42,2% случаев источником инфицирования являлись инфекции кожи и мягких тканей (что также нашло подтверждение в публикациях J.J. Dubost et al. [22] и G.C. Gardner et al. [23]); по 7–8% приходилось в качестве первичных очагов на заболевания дыхательных путей и мочевыводящего тракта. Такая же доля была связана с ятрогенным вмешательством при проведении инвазивных манипуляций (инъекции, цистоскопия). В 33,3% случаев источник гематогенного инфицирования не мог быть установлен [16, 22, 23].

В трети случаев СА развивается при прямом проникновении инфекции в полость сустава. Из них в подавляющем большинстве случаев (66,7%) – при оперативных вмешательствах (в том числе при артроскопических процедурах), на втором месте (18,3%) оказались вторично развившиеся СА после травм. Остальная часть случаев связана с проникновением инфекции непосредственно с кожных покровов, с хроническим течением остеомиелита

и около 5% — с внутрисуставными инъекциями препаратов.

В случае отдельного выделения группы пациентов с предшествующим эндопротезированием суставов соотношение гематогенного и прямого инфицирования изменяется и составляет соответственно 35,8 и 64,2% [4].

Спектр микроорганизмов, выявляемых у пациентов с развившимся СА на нативных суставах, по данным разных исследователей, представляет следующую картину [1–4, 16]:

- *Staphylococcus aureus* — 42–65%;
- *Staphylococcus epidermidis* — 6–7%;
- *Streptococcus* spp. — 7–28% (из них  $\beta$ -гемолитические стрептококки — в  $\frac{2}{3}$  случаев, *S. pneumoniae* — около трети наблюдений);
- грам(–) палочки — 5,5–19% (преимущественно *H. influenzae* и *E. coli*);
- *Neisseria* spp. — 0–4,5%;
- *M. tuberculosis* — 0,5–1%;
- смешанная инфекция — 3–7%;
- этиология СА не установлена в 8–15% случаев при бактериологическом исследовании.

Однако в зависимости от конкретной клинической ситуации можно наблюдать изменение спектра патогенов, приводящих к развитию СА.

У пациентов с РА сохраняется ведущая роль *S. aureus*: на его долю приходится до 60–75% случаев развития СА, но в случае проведения терапии DMARDS может увеличиваться роль грамотрицательных микроорганизмов (до 50%) [13, 14, 24]. У пациентов, получающих анти-ФНО терапию, наблюдается повышение этиологической роли *Listeria* spp., *Salmonella* spp. и *M. tuberculosis* [6].

Особенностью микробиологического спектра у внутривенных наркоманов в случае развития СА является частое выявление, наряду со *S. aureus* (до 50–75% случаев) и стрептококками, также и коагулазонегативных стафилококков (до 20%), грамнегативных бактерий (до 24%), анаэробов полости рта (до 19%), *Pseudomonas aeruginosa* (до 11%) и *M. tuberculosis* [25–27]. Особенностью развития СА у данной категории пациентов, проживающих на территории США, является полиэтиологический характер инфекций (в 46% случаев) и значимый рост частоты метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) — с 21% в 1998 г. до 73% в 2005 г. [27].

Учитывая высокую значимость стафилококковой инфекции в генезе СА и для последующего обоснования рационального выбора антибактериальной терапии, немаловажный интерес представляет частота выявления MRSA у пациентов с СА. В исследовании, проведенном M.N. Gupta в Великобритании в 1997–1999 гг., штаммы MRSA

были выделены у четырех пациентов, что составило 5% от исследуемой популяции больных СА и 9% от всех штаммов *S. aureus* [1].

Но уже к 2000–2005 гг. в ходе ретроспективного исследования у пациентов с септическим артритом на базе одного из ортопедических центров Великобритании из 58 штаммов *S. aureus* — 15 (25,9%) были MRSA. Пациенты с MRSA-инфекцией были старше по возрасту (средний возраст составил в двух группах 76 лет и 44 года соответственно), имели большее число сопутствующих заболеваний (2,7 против 1,35), СА у таких пациентов чаще развивался как нозокомиальная инфекция. Клиническая картина в целом не отличалась в обеих группах, летальные исходы непосредственно от инфекционной причины регистрировались в 13,3 и 6,9% случаев, но через 6 мес. смертность от всех причин составила уже 26 и 7% соответственно. Необходимо подчеркнуть, что вероятность получения неадекватной стартовой антибактериальной терапии была достоверно выше в группе с MRSA-инфекцией [28].

За 2006–2007 гг. в Северной Калифорнии (США) в двух отделениях неотложной помощи было диагностировано 12 случаев СА. Бактериологическое исследование позволило установить в 6 культурах рост MRSA, в 4 — MSSA и по 1 случаю — *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa* (в одном случае была смешанная микрофлора). Профиль пациентов с установленной MRSA-инфекцией отличался тем, что двое употребляли внутривенные наркотические препараты, пятеро получали антибактериальную терапию еще до исследования синовиальной жидкости [29].

MRSA, по данным J.J. Ross и L. Davidson, в Бостоне (США), в качестве этиологического фактора СА выступали в 25% случаев в 2005 г. Такие пациенты были старше по возрасту, имели большее число коморбидных заболеваний и, что немаловажно, у 80% из них были предшествующие госпитализации за последние 6 месяцев. Смертность в группе MRSA составила 20%, что было выше, чем в целом у всех пациентов (7%) [30].

Более поздний обзор, выполненный M. Fangtham и соавт. в 2011 г., оценивающий профиль 56 пациентов с СА, у которых был идентифицирован MRSA, показал, что чаще всего СА, связанный с резистентными штаммами *S. aureus*, развивается у мужчин (75%), в 25% поражение является полиартикулярным, в 14,3% заканчивается летальным исходом. Подавляющее большинство случаев связано с внутривенным инфицированием и наличием предшествующей неинфекционной патологии



суставов. Однако в 5 (8,9%) случаях СА, связанный с MRSA, развился во внебольничных условиях у ранее здоровых лиц. Выводы, которые делают авторы после проведенного анализа, касаются незамедлительного выполнения бактериологического исследования синовиальной жидкости, однако вне зависимости от того, является ли СА проявлением нозокомиальной или внебольничной инфекции, эмпирическая антибиотикотерапия должна включать препараты, действующие на MRSA [31]. Обзор (Clerc O., 2011 г.) 233 случаев СА в Швейцарии за 10-летний период показал незначительную распространенность MRSA в данной стране, составившую 5,4% для СА крупных и 3,5% для СА мелких суставов [59]. Таким образом, распространенность MRSA существенно зависит от региона мира: наиболее высокие показатели зарегистрированы в США, тогда как в странах Центральной Европы данная проблема в настоящее время еще не приобрела такую высокую клиническую значимость.

При изучении диссеминированной гонококковой инфекции пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия (19 человек) или отсутствия гнойного артрита (30 человек). Вторая группа характеризовалась наличием тендовагинита и/или поражением кожи. Бактериологическое исследование крови дало положительный результат только среди пациентов второй группы (43% случаев), а диплококки выявлены в синовиальной жидкости только у больных с артритами (47%). Выделенные штаммы в двух группах существенно различались по чувствительности к комплемент-зависимой бактерицидной активности нормальной человеческой сыворотки. Кроме того, сами сыворотки реконвалесцентов двух групп пациентов достоверно отличались по цитотоксической активности в отношении выделенных штаммов бактерий. Таким образом, особенности течения диссеминированной гонококковой инфекции могут быть связаны с определенными фенотипическими и иммунологическими характеристиками инфицирующих штаммов [32].

СА, связанные с протезированными суставами, традиционно классифицируются как ранние (развиваются менее чем через 3 месяца после операции), отсроченные (от 3 до 24 месяцев после операции) или поздние (более чем через 24 месяца после операции). Ранние СА, как правило, бывают вызваны такими микроорганизмами, как *S. aureus* и грамотрицательными бактериями. При раннем СА болевой синдром более выражен, СА может сопровождаться клинически значимым целлюлитом и формированием свищевых ходов. У пациентов с отсроченным развитием СА обычно присут-

ствуют маловирулентные штаммы, при которых основными клиническими симптомами могут быть нестабильность имплантата, постоянные, но умеренные по интенсивности боли в суставах, которые зачастую трудно отличить от асептического воспаления. В отсроченном периоде большее этиологическое значение приобретают *Staphylococcus epidermidis* (19%) и *Streptococcus* spp. (29%) [1]. В другом исследовании показана еще большая вероятность выявления коагулазонегативных стафилококков (от 30 до 43% случаев), в то время как доля *S. aureus* снижается до 12–23%. Грамотрицательные палочки, так же как и энтерококки, встречались в 3–6% случаев. На долю анаэробной инфекции приходилось 2–4% [17].

Поздние инфекции возникают преимущественно при гематогенном инфицировании. При этом наиболее частым источником бактериемии являются кожные покровы, значительно реже инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, стоматологические вмешательства. В исследовании W. Zimmerli et al. среди 63 эпизодов СА, связанных с эндопротезированием тазобедренного сустава, во время 16-летнего периода наблюдения 29% случаев были ранними, 41% — отсроченными и 30% — поздними СА [17].

СА, связанные с протезированными суставами и возникающие в отсроченном и позднем периоде, зачастую вызываются микроорганизмами, которые растут в биопленках на поверхности инородного материала, представляющего собой полимерно-металлический сплав. Взаимодействие биоматериалов и бактерий осуществляется не только за счет специфических рецепторов на внешних мембранных комплексах бактерий, но и в связи с определенным электронным строением поверхности биоматериала протеза [33]. В биопленках происходит развитие микроорганизмов в сложные сообщества с структурной и функциональной гетерогенностью, напоминающие многоклеточные организмы, в которых бактерии имеют значительно большую устойчивость к антимикробным препаратам и к воздействию иммунной системы макроорганизма [17].

### Клиническая картина септического артрита

Ведущим симптомом СА является боль, отечность, гипертермия пораженного сустава. Остро возникшие симптомы всегда должны насторожить врача в диагностическом поиске инфекционного процесса. Однако следует помнить, что СА развивается в подавляющем большинстве случаев в суставах, уже имеющих патологические изменения (ревматоидный артрит, остеоартроз), и следо-

вательно дифференциальная диагностика с обострением неинфекционной ревматологической патологии может быть затруднена. Кроме того, развитие острого артрита значительно чаще бывает связано не с септическим процессом, а с микрокристаллическими артропатиями (подагра, пирофосфатная артропатия), что также ставит эту патологию в дифференциально-диагностический ряд. Доказано, что клинические признаки острого артрита имеют крайне низкую чувствительность и значимость в диагностике СА, за исключением ситуаций, когда боль в суставе развилась после хирургического вмешательства или инфекционных изменений кожи над областью протезированного сустава [34].

Гиперемия пораженного сустава является облигатным симптомом при прямом распространении инфекции с кожных покровов, в то время как при гематогенной диссеминации инфекции внешних изменений окраски кожных покровов зачастую не наблюдается [35]. Более того, расположение суставов глубоко под мягкоткаными структурами (тазобедренные суставы) не позволяет оценить их визуально. Таким образом, физикальная оценка пораженных суставов также является ненадежным клиническим критерием СА.

Наиболее часто СА развивается в коленном суставе — в 30,5–56% случаев, вторым по распространенности признается инфекционный процесс в тазобедренном суставе (преимущественно после эндопротезирования) — в 13,7–21% случаев. В то же время не следует забывать, что СА со значительно меньшей частотой, но может развиваться в любом из суставов, включая грудино-ключичные, акромиально-ключичные и сакроилеальные (до 1%) [1–3]. Важно отметить, что полиартикулярное поражение септическим процессом не является редкой клинической находкой и может наблюдаться в 8,4–9,1%, а при РА — в 16,6–54,2% случаев [16, 22, 23].

Наличие или отсутствие лихорадки также имеет низкую диагностическую значимость: повышение температуры регистрируется у 58–75% [2, 3, 14] больных, в то время как лихорадка выше 38 °С — не более чем у 38,5% пациентов [23]. Потливость и озноб при СА наблюдаются еще реже — в 27 и 19% случаев соответственно [36].

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Традиционные острофазовые показатели обладают недостаточной диагностической значимостью. Нормальные или незначительно увеличенные показатели СОЭ зарегистрированы у 33,7% пациентов с СА [2]. Увеличение общего количества

лейкоцитов наблюдается только у 50–52% больных СА [2, 3]. Обращает на себя внимание, что средние показатели содержания лейкоцитов в периферической крови у больных РА с СА могут быть существенно ниже, чем у пациентов без РА:  $10,2 \times 10^9/\text{л}$  (5,7–40,5) и  $14,4 \times 10^9/\text{л}$  (5,5–32,2) соответственно [1].

Более чувствительным показателем является *C-реактивный белок* (СРБ): при развитии СА его уровень, как правило, достигает 125–190 мг/л и выше, однако в 15% случаев СА его значения соответствуют норме [1, 3, 37]. Заметим, что в случае наличия неинфекционной воспалительной патологии суставов СРБ может также иметь высокие значения и не играть значимой роли в дифференциальном поиске [34].

Таким образом, одной из основных проблем, касающихся СА, является поиск надежных маркеров, позволяющих дифференцировать инфекционный процесс от неинфекционного воспаления в суставах. Многолетними исследованиями была доказана высокая диагностическая значимость определения количества клеток и их состава в синовиальной жидкости при острых СА. Пороговым значением, практически исключая СА (площадь под ROC кривой — 0,98), является уровень лейкоцитов менее 12 800 кл/мкл. В случае содержания лейкоцитов в синовиальной жидкости в нативных суставах в диапазоне 50 000–100 000 кл/мкл СА может быть диагностирован в 47%, а при более чем 100 000 кл/мкл — в 77% случаев. Для сравнения: при микрокристаллических артропатиях и РА при отсутствии септического поражения сустава количество лейкоцитов у 81% пациентов было ниже и составило 15 000–50 000 кл/мкл. Но все же низкий уровень лейкоцитов в синовиальной жидкости при остром СА (менее 20 000 кл/мкл) не исключает наличие инфекционного воспаления и чаще наблюдается при нестафилококковом поражении суставов [37, 38].

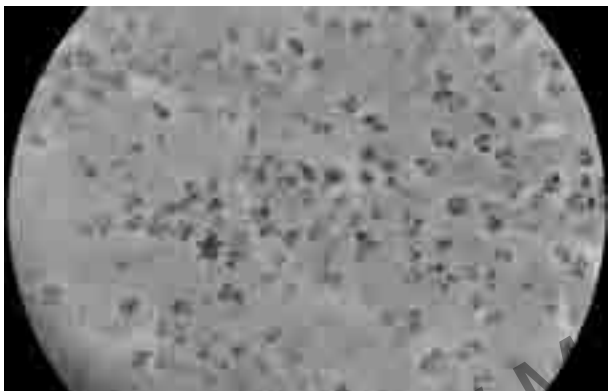
Итоговые данные, представленные в обзорах, выполненных М.Е. Margaretten с соавт. [36] и С.Р. Carpenter с соавт. [34]: *отношение правдоподобия* (LR) для уровня лейкоцитов в синовиальной жидкости 0–25 000 кл/мкл составляет LR=0,33; для 25 000–50 000 кл/мкл LR=1,06–2,9; для 50 000–100 000 кл/мкл LR=3,59–7,7; при превышении 100 000 кл/мкл LR=12,6–66 соответственно.

Что касается клеточного состава синовиальной жидкости, то пороговый диагностический показатель для острого СА (AUS=91%) соответствует 89% *полиморфно-ядерных лейкоцитов* (ПЯЛ) в составе синовиальной жидкости [37, 39], что также подтверждено обзором М.Е. Margaretten и соавт.:

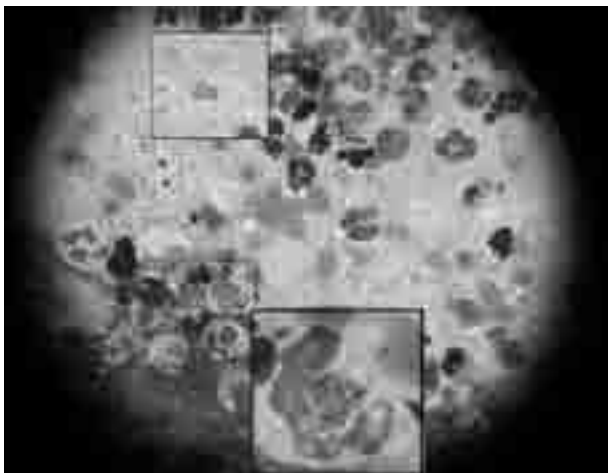
LR=0,34 при количестве ПЯЛ менее 90% и LR=3,4 при уровне ПЯЛ 90% и более [34].

Основным преимуществом исследования синовиальной жидкости является возможность его проведения в любой лаборатории с использованием только световой микроскопии (рис. 1–3).

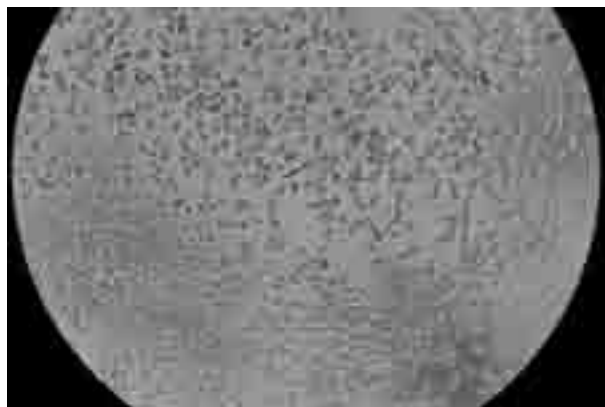
В случае наличия протезированных коленных суставов пороговым значением в диагностике хронической перипротезной инфекции был уровень клеток, превышающий 1100 кл/мкл в синовиальной жидкости, и число ПЯЛ более 64%. Когда оба показателя были ниже предложенных значений, отрицательная прогностическая ценность комбинации увеличивалась до 98,2% (95,5–99,5%); когда резуль-



**Рис. 1.** Септический артрит. Нативный препарат, ув.  $\times 400$ . Цитоз 150 000 кл/мкл. Полиморфно-ядерные клетки – 87%. Кристаллы гематоидина – в виде игл золотистого цвета и в виде мелких вытянутых ромбиков, образуются при распаде гемоглобина (лаборатория МО «Новая больница», г. Екатеринбург).



**Рис. 2.** Септический артрит. Окраска по Граму. Иммерсия, ув.  $\times 1000$ . В препарате на фоне лейкоцитов грамположительная кокковая флора (лаборатория МО «Новая больница», г. Екатеринбург).



**Рис. 3.** Подагрический артрит. Нативный препарат, ув.  $\times 400$ . Цитоз 11 500 кл/мкл. В препарате на фоне лейкоцитов бесцветные игольчатые кристаллы кислого мочеислого натрия, расположенные разрозненно, а также «фагоцитированные» на лейкоцитах (лаборатория МО «Новая больница», г. Екатеринбург).

таты обоих тестов превысили данные значения, инфекция была подтверждена в 98,6% (с 94,9% до 99,8%) случаев [40]. В другом исследовании пороговые значения для содержания лейкоцитов были очень близки и соответствовали 3000 кл/мкл [41]. Результаты единственного исследования указали на пороговую величину для диагностики хронического СА протезированного тазобедренного сустава, равную 3000 кл/мкл для общего содержания лейкоцитов и 80% для ПЯЛ [42].

Внедрение в клиническую практику метода определения содержания сывороточного прокальцитонина (PCT) побудило ряд исследователей провести оценку роли данного показателя в дифференциальной диагностике инфекционных и неинфекционных поражений суставов. Действительно, при уровне PCT 0,1 нг/мл чувствительность для СА составила 100%, а специфичность 46%. При концентрации PCT 0,25 нг/мл соответствующие показатели оказались равными 93% и 75% [43, 44]. Результаты исследования D. Wahong и соавт. [45] на основании сравнения уровня PCT у 23 пациентов с СА и 72 пациентов с невоспалительными заболеваниями суставов (РА, остеоартроз, подагра) подтвердили, что концентрация PCT в сыворотке крови, превышающая 0,5 нг/мл, может быть выявлена у 8 из 23 (чувствительность – 34,8%) пациентов с СА и только у одного из 72 (специфичность – 98,6%) больных с неинфекционной патологией.

Однако особая ценность последнего исследования заключается в том, что впервые была проведена оценка уровня PCT в синовиальной жидкости. Оказалось, что чувствительность PCT при уровне более 0,5 нг/мл составляет 87%, а специфичность –

94,4%. С учетом площади под фармакинетической кривой (ПФК), составляющей 76,1% (63,5–88,7%) для концентрации РСТ в сыворотке крови, и ПФК, составляющей 95,1% (90,5–99,6%) для РСТ синовиальной жидкости, можно предположить, что именно последний показатель может иметь диагностическое значение в дифференциальной диагностике СА [45].

В большинстве случаев развитие септического артрита происходит гематогенным путем, поэтому бактериологическое исследование крови важно в качестве компонента первичной диагностики у пациентов с подозрением на СА. Всегда, когда это возможно, должно быть проведено по крайней мере двукратное исследование гемокультуры до начала антибактериальной терапии. Однако большинством исследователей признается невысокая ценность данного метода диагностики. Положительные результаты гемокультуры были установлены только у 24–35% пациентов с СА [2, 3, 23].

Большее значение имеет бактериологическое исследование синовиальной жидкости: положительные результаты получены у 67–84% пациентов [2, 3]. Культуральное исследование может быть отрицательным из-за предшествующей антибактериальной терапии [46], а в ряде случаев – в связи с использованием неадекватной культуральной среды для редких сложнокультивируемых микроорганизмов (*Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens* и др.). В то же время при однократном исследовании велика вероятность ложноположительных результатов за счет получения культуры с кожных покровов. Особенно это важно при интерпретации результатов в случае подозрения на СА протезированного сустава. Культуры перипротезной ткани обеспечивают наиболее надежное средство диагностики только в случае неоднократного обнаружения возбудителя, в связи с чем рекомендовано проведение исследования, по крайней мере, трех интраоперационных образцов тканей. Установлено, что однократный положительный результат, по крайней мере при выделении коагулазонегативных стафилококков, не имеет диагностического значения (LR=0,7), при двукратном положительном исследовании LR=4,3, тогда как при трехкратном положительном результате происходит увеличение LR до 25,9 [47].

В ходе двух обширных исследований была изучена значимость ПЦР в диагностике СА. Результаты показали, что при подозрении на стафилококковые или стрептококковые инфекции ПЦР не дает никаких преимуществ по сравнению с бактериологическим исследованием [48, 49]. Однако возможность участия в этиологии СА труднокультивируемых

микроорганизмов делает ПЦР дополнительным полезным инструментом диагностики.

Экспертная оценка существующих инструментальных методов приводит к выводу о том, что рентгенологические методы не обладают достаточной чувствительностью или специфичностью, чтобы быть дополнительным диагностическим инструментом при подозрении на СА [50, 51]. Обзорные рентгенограммы оказываются полезными для предположения о наличии инфекции только в случае, когда они изучаются последовательно в течение продолжительного времени после имплантации протеза, но и в этом случае рентгенологические признаки могут быть трудно отличимыми от неинфекционных изменений в виде нестабильности импланта и перипротезного остеолита [52]. Компьютерная томография обеспечивает лучшую контрастность между нормальной и патологической тканью, однако артефакты, обусловленные изображениями металлических имплантатов, ограничивают ее использование. Определенный интерес представляют результаты трехфазной остеосцинтиграфии, когда наличие перипротезной инфекции ассоциировалось с увеличением поглощения радиоактивного изотопа во всех фазах исследования. Результаты были подтверждены микробиологическим исследованием. Диагностическая чувствительность метода составила 88% и специфичность 90% [53].

**Алгоритмы диагностики.** До настоящего времени для постановки диагноза септического артрита нативного сустава используют критерии, предложенные J.N. Newman, когда должно выполняться как минимум одно из условий [54]:

- 1) микробный патоген выделен из синовиальной жидкости или суставных тканей;
- 2) типичные клинические характеристики СА (отечный, «горячий» сустав) в сочетании с выделением микроорганизма из инога (внесуставного) источника;
- 3) по своим свойствам синовиальная жидкость соответствует гнойной, но синовиальная жидкость стерильна вследствие предшествующего использования антибактериальной терапии;
- 4) гистологические (включая наличие свищевого хода) или радиологические характеристики, согласующиеся с диагнозом септического артрита.

Представленные критерии являются достаточно неспецифичными, а дифференциальный диагноз острого моноартрита во многом зависит от клинического мышления врача и возможностей лабораторно-диагностической службы, в связи с чем British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group был предложен алгоритм врачебной тактики при наличии «горячего», отечного

сустава. Ведущими положениями данного алгоритма являются нижеследующие.

1. Состояние, сопровождающееся появлением в течение короткого времени горячего, отека и болезненного сустава (или суставов) с ограничением его подвижности, следует рассматривать как септический артрит, пока не доказано иное (уровень доказательности В).

2. Если клиническое подозрение высоко, то крайне важно начать лечить заболевание как септический артрит, даже в отсутствие лихорадки (В).

3. Исследование синовиальной жидкости, в том числе окраска мазка по Граму и бактериологическое исследование должны быть проведены до начала антибактериальной терапии (В). Терапия варфарином не является противопоказанием к пункции сустава (С).

4. Отрицательный результат бактериологического исследования синовиальной жидкости, как и отсутствие микроорганизмов при окраске мазка по Граму, не исключает диагноз септического артрита (В).

5. Во всех случаях должна проводиться поляризационная микроскопия (В).

6. Всегда должно проводиться бактериологическое исследование крови (В).

7. Должны быть определены число лейкоцитов в периферической крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрация С-реактивного белка (В). Воспалительные маркеры могут быть использованы для мониторинга ответа на лечение (В).

8. Уровень уратов в сыворотке не имеет диагностического значения ни при остром подагрическом артрите, ни при септическом артрите (В).

9. Электролиты и функциональные пробы печени должны быть оценены для обнаружения патологии внутренних органов, что может иметь значение для выбора антибиотика (В).

10. Обзорные рентгенограммы пораженного сустава неприемлемы в диагностике септического артрита, но могут указать на наличие хондрокальциноза. Они должны быть выполнены в качестве базового исследования (С).

11. Магнитно-резонансная томография является наиболее подходящим инструментальным исследованием, поскольку данный метод чувствителен для диагностики остеомиелита, что может потребовать хирургического подхода (В) [55].

В случае наличия протезированных суставов Рабочая группа Общества по инфекциям опорно-двигательной системы (Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society) предложила

нижеследующие критерии диагноза септического артрита.

1) наличие свищевого хода, связанного с эндопротезом

ИЛИ

2) выделение возбудителя, по меньшей мере, из двух отдельных образцов ткани или синовиальной жидкости, полученных из области протезированного сустава

ИЛИ

3) наличие 4 из 6 малых критериев:

1 – повышенный уровень СОЭ (более 30 мм/ч) и концентрация С-реактивного белка более 10 мг/л в сыворотке крови (данные показатели могут быть повышены в норме до 60 дней в ближайшем послеоперационном периоде и не являются надежными диагностическими тестами);

2 – увеличение содержания лейкоцитов в синовиальной жидкости более 3000 кл/мкл (в тазобедренных суставах), 4000 кл/мкл (в коленных) для хронических СА и 20000 кл/мкл для острых СА протезированных суставов;

3 – повышенное содержание полиморфно-ядерных нейтрофилов в синовиальной жидкости (более 69% для хронических и 89% для острых СА);

4 – гнойный характер синовиальной жидкости;

5 – выделение микроорганизма в одном из образцов перипротезной ткани или синовиальной жидкости;

6 – более 5 нейтрофилов в пяти полях зрения при гистологическом исследовании перипротезной ткани при 400-кратном увеличении [56].

## Лечение

### I. Дренаж суставной полости

В соответствии с существующими рекомендациями дренирование суставной полости должно быть выполнено всегда [58], однако наиболее эффективный метод дренирования до сих пор не установлен. Закрытая аспирация – менее инвазивная процедура, сопровождающаяся быстрым функциональным восстановлением, однако данная процедура не приводит к более короткому пребыванию в стационаре или к снижению смертности. Также не установлена конечная выгода артроскопического дренирования по сравнению с открытой артротомией. Проведение открытой артротомии обязательно рекомендуется в конкретных ситуациях: СА тазобедренного сустава, сопутствующий остеомиелит или в том случае, когда более консервативные методы потерпели неудачу.

## II. Антибактериальная терапия

Для того чтобы сформировать принципы эмпирической антибактериальной терапии, необходимо знать эпидемиологическую ситуацию, касающуюся септического артрита в конкретной стране и даже в конкретной административной единице. Если частота распространенности возбудителей СА неизвестна, то следует адаптировать эмпирическое лечение с целью максимального охвата наиболее вероятных возбудителей для данной территории. К сожалению, данных, касающихся эпидемиологии СА в Российской Федерации, нам найти не удалось, поэтому ниже мы приведем ряд клинических ситуаций и, с учетом зарубежных национальных рекомендаций и собственного опыта, предложим рациональный выбор эмпирической антибиотикотерапии.

**1. Септический внебольничный артрит нативных суставов.** В данной группе пациентов следует выделить отдельно больных с поражением крупных и мелких суставов. Показано, что инфицирование крупных суставов в большинстве случаев (76,2%) происходит гематогенным путем, тогда как контактный путь (остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей) преобладает (94,2%) при СА мелких суставов. Более того, когорта больных с СА мелких суставов представлена в подавляющем большинстве случаев (91,7%) пациентами с сахарным диабетом [59]. Независимо от величины сустава преобладающими возбудителями являются *S. aureus* и *Streptococcus* spp. [1, 2, 3, 16, 59], однако для СА мелких суставов типично полимикробное инфицирование, которое можно наблюдать в 24,4% случаев в отличие от 1,4% СА крупных суставов [59].

Оценка чувствительности наиболее распространенных штаммов, вызывающих СА на территории Швейцарии, показала, что амоксициллин малоэффективен, чувствительность к нему выявлена только в 37,1% случаев при СА крупных и в 33,3% — мелких суставов. При рассмотрении отдельно трех групп пациентов: с СА крупных суставов, с СА мелких суставов, но не страдающих сахарным диабетом, и с СА мелких суставов на фоне сахарного диабета — чувствительность выделенных возбудителей к амоксициллину/клавулановой кислоте соответственно составила 84,5, 82,6 и 65,7%, а к пиперациллину/тазобактаму — 88,0, 93,5 и 94,3%. Отдельно при поражении крупных и мелких (без учета диабетического статуса) суставов выявлена чувствительность к цефуроксиму — у 84,5 и 72,8% и флуоксациллину — у 75,4 и 66,7%. Соответственно в качестве эмпирического выбора антибактериальной терапии пред-

ложено использовать амоксициллин/клавуланат или цефуроксим для начальной терапии СА крупных суставов или мелких суставов у пациентов без сахарного диабета, тогда как при поражении мелких суставов у больных сахарным диабетом антибиотиком выбора является пиперациллин/тазобактам. Ограничение данного исследования состояло в отсутствии учета предшествующей антибактериальной терапии, которая наиболее вероятно проводилась у пациентов последней группы [59].

В Великобритании в качестве стартовой терапии предложено использование флуоксациллина по 2 г внутривенно 4 раза в день. Особенностью антибиотиков изоксазолилпенициллиновой группы, к которым относится флуоксациллин, является высокая активность в отношении пенициллинорезистентных штаммов *S. aureus*. В то же время флуоксациллин (так же как и оксациллин) не проявляет активности в отношении грамотрицательных бактерий и анаэробов. Учитывая, что *S. aureus* является этиотропным агентом примерно в 3 из 4 случаев СА, связанного с гематогенным диссеминированием, ожидаемая эффективность терапии будет ниже, нежели стартовое лечение амоксициллином/клавуланатом или цефуроксимом. Кроме того, класс изоксазолилпенициллинов неудобен в использовании: в связи с низкой устойчивостью к соляной кислоте возможно только парентеральное применение с высокой кратностью введения в течение суток.

Соответствующие рекомендации в Великобритании предусматривают, в зависимости от клинической ситуации, возможность добавления к флуоксациллину фузидовой кислоты или гентамицина. Фузидовая кислота обладает активностью против MRSA, что может увеличить эффективность стартовой терапии, хотя грам(–) бактерии остаются вне спектра действия предлагаемого комбинированного лечения. Именно для воздействия на аэробные грамотрицательные возбудители предусмотрена возможность комбинированной терапии флуоксациллином с аминогликозидами (гентамицином). Безусловно следует помнить о потенциальной нефротоксичности и ототоксичности последних, а также о достаточно широкой распространенности антибиотикорезистентности. При аллергии на пенициллины в качестве начальной терапии СА у пациентов без предшествующих факторов риска в Великобритании зарезервированы клиндамицин по 450–600 мг 4 раза в день или препараты, относящиеся ко II или III генерации цефалоспоринов [55, 60].

Также в Великобритании отдельно выделена когорта лиц с высокой вероятностью наличия гра-

мотрицательных бактерий в качестве этиологического фактора СА. К ним относятся пожилые, длительно и часто болеющие, имеющие рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей или перенесшие оперативное вмешательство на органах брюшной полости. Стартовая терапия таких пациентов должна начинаться с цефалоспоринов II–III поколений [60].

**2. Коррекция антибактериальной терапии с учетом распространенности MRSA.** Распространенность MRSA как этиологического фактора СА варьирует в разных географических зонах. В литературе доступно лишь несколько работ последнего десятилетия, посвященных данному вопросу. В Швейцарии зарегистрирована незначительная частота встречаемости MRSA при СА (в целом 4,7%); внутривенное использование наркотических средств не приводило к значимому увеличению данного показателя. Поэтому применение ванкомицина для стартовой терапии СА крупных суставов не приводило к значимому увеличению эффективности терапии [59]. Таким образом, на территориях с низкой распространенностью MRSA эмпирическая терапия СА ванкомицином не рекомендована.

В Великобритании распространенность MRSA в генезе СА составляла к 2001 г. 6% [1], однако к 2005 г. соотношение MRSA и MSSA составило уже 1:2,9 [28], в связи с чем, как показано выше, была предусмотрена возможность стартовой комбинированной терапии флуоксациллином и фузидовой кислотой.

По имеющимся данным, MRSA приобретает высокую значимость в генезе СА в США: при идентификации штаммов доля MRSA достигает 25% и более, а в ряде исследований — 50% [29, 30], в связи с чем, по данным, представленным исследователями из США, рекомендуемая стартовая терапия должна начинаться с ванкомицина (15–20 мг/кг внутривенно 2–3 раза в день) [58, 61].

**3. Терапия септических артритов у пациентов, относящихся к группе риска по MRSA.** К рискам развития MRSA относятся: указание на недавнюю (до 6 месяцев) госпитализацию; предшествующее заболевание с верифицированной MRSA-инфекцией; наличие язвенных поражений кожи, катетеров или других факторов риска, пациенты домов ухода. Предлагаемая стартовая терапия: ванкомицин в сочетании с цефалоспорином II–III поколения [60].

**4. Терапия при подтвержденном MRSA как этиологическом факторе септического артрита.** В качестве резервных антибиотиков для лечения MRSA-обусловленных септических артритов

при непереносимости или резистентности к ванкомицину рассматриваются линезолид, даптомицин, цефтаролин, тигециклин и телаванцин. Отметим, что соответствующее показание зарегистрировано только для линезолида, а в случае использования всех остальных препаратов их назначение происходит «off-label».

**Линезолид.** В исследованиях, касающихся использования линезолида при инфекциях опорно-двигательного аппарата у пациентов с нативными или протезированными суставами, у которых возбудителями преимущественно выступали *S. aureus* или коагулазонегативные стафилококки, показана его высокая эффективность: при использовании препарата у 66 пациентов с остеомиелитом, септическим артритом, включая перипротезную инфекцию, в среднем в течение 13 недель лечение наступило у 84,8% пациентов. При наблюдении в течение последующих трех лет, с учетом рецидива инфекций у 4 больных, общая эффективность лечения снизилась и составила 78,8%. Основным ограничением использования препарата являются его нежелательные реакции (до 51,5% при длительном приеме), ведущими из которых является тромбоцитопения (2,4%), анемия (31,8%, среднее время развития анемии 7,3 недели от начала приема линезолида) и периферическая нейропатия (9,1% с отсутствием восстановления в половине случаев в течение 2 лет после прекращения приема препарата). У больных, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, на фоне использования линезолида повышается риск развития серотонинергической активации. В связи с этим рекомендуемая длительность использования препарата не должна превышать 4 недели. В то же время, с учетом существующих рекомендаций, данные сроки недостаточны для лечения СА, особенно перипротезной формы, что, с одной стороны, требует продления курса терапии, но с проведением еженедельного мониторинга уровня гемоглобина и тромбоцитов, а с другой стороны, заставляет искать другие резервные антибактериальные средства [62–69].

**Даптомицин.** Активность даптомицина *in vitro* была продемонстрирована в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных бактерий, в том числе MRSA, метициллиноустойчивых коагулазонегативных стафилококков и ванкомициноустойчивых энтерококков [70]. Существуют ограниченные данные об эффективности даптомицина в терапии СА *in vivo*. В многоцентровом исследовании (2006–2012 гг.) среди 84 пациентов с СА даптомицин использовался в среднем в течение 16 дней (диапазон 1–77 дней) в дозе

6 мг/кг. Эффективность составила 90% в случае использовании препарата в качестве первой линии и 86% — второй линии (чаще после фторхинолонов). Частота *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР) была 10%, серьезных НЛР — 5% [71–72]. При использовании даптомицина рекомендован еженедельный мониторинг уровня КФК.

**Хинупристин/далфопристин** относится к группе стрептограмин. Найдено единственное исследование, в котором когорта из 27 пациентов с MRSA-инфекцией (из них 44,4% с поражением костей и суставов) получали терапию хинупристином/далфопристином. Эффективность составила только 66,7%, но с достаточно высокой распространенностью НЛР в виде артралгий и флебита в зоне введения. Препарат может быть зарезервирован только для группы пациентов, не имеющих возможности получения других видов терапии [73]. В РФ хинупристин/далфопристин не зарегистрирован.

**Цефтаролин** — препарат для парентерального введения, относящийся к V поколению цефалоспоринов, активен против MRSA. Только в одном из ретроспективных обзоров есть упоминание об использовании цефтаролина при СА, вызванном MRSA (2 случая) [74]. Возможно, что препарат окажется перспективным, однако требуются дальнейшие проспективные исследования для установления места цефтаролина в терапии СА, ассоциированного с MRSA, определения необходимой дозы и продолжительности терапии.

**Тигециклин** — производное миноциклина. Данных по лечению СА нами не найдено. Известно об ограничении использования этого антибиотика в связи с развивающейся к нему резистентностью во время терапии и, вероятно, связанной с этим большей смертностью при использовании данного антибиотика в течение 30 дней по сравнению с другими режимами антимикробной терапии. Так, в группе тигециклина зафиксирована большая частота септического шока и развития суперинфекций [75]. При сочетании тигециклина с рифампицином получена 100% излеченность животных от экспериментального остеомиелита по сравнению с монотерапией тигециклином (эффективность 90%) [76].

**Телаванцин** — парентеральный липогликопептидный антибиотик с активностью против MRSA. Существуют единичные сообщения о случаях, описывающих успешное использование телаванцина для лечения MRSA-остеомиелита и перипротезной инфекции, вызванной метициллиноустойчивым *Staphylococcus epidermidis* [77]. Ограничением для использования телаванцина является его противо-

показание у пациентов с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина  $\leq 30$  мл/мин).

**5. Терапия септического артрита при высокой вероятности его грамотрицательной этиологии, в том числе и *Pseudomonas aeruginosa*.** При развитии СА на фоне тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекций различной локализации, при инфекционном процессе на фоне нейтропении и иммунодефицита в качестве стартовой лекарственной терапии возможно использование цефтазидима, цефепима, пиперациллина/тазобактама или антисинегнойных карбапенемов (дорицена, имипицема, меропенема). При аллергии на  $\beta$ -лактамы возможно использование фторхинолонов (ципрофлоксацин или левофлоксацин) [61].

**6. Особенности лечения септических артритов у внутривенных наркоманов.** В большинстве случаев ведущим возбудителем СА у данной категории пациентов также является *S. aureus*, в связи с чем в качестве стартовой эмпирической терапии рассматриваются антистафилококковые пенициллины или цефазолин. При подозрении на наличие MRSA следует руководствоваться вышеприведенными рекомендациями.

Особенностью септического процесса, развивающегося у наркоманов, является возможность контаминации микроорганизмами полости рта (при попадании слюны на кожу или во вводимый препарат). Стартовая терапия таких пациентов должна предусматривать парентеральную антибактериальную терапию, активную против широкого спектра возбудителей: пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат или цефепим. При подозрении на наличие MRSA рекомендуется добавление ванкомицина [25].

**7. Предполагаемый гонококковый генез септического артрита.** Сообщения из разных стран указывают на снижение чувствительности *Neisseria gonorrhoeae* к цефалоспорином и предполагаемое дальнейшее увеличение его резистентности [78, 79], в связи с чем предлагаемая стартовая терапия включает комбинацию препаратов: цефтриаксон 1,0 г/сутки 14 дней в сочетании с азитромицином 1,0 г перорально однократно (или в сочетании с доксициклином по 100 мг дважды в день перорально в течение 7 дней) [61]. Использование двойной терапии также обусловлено тем фактом, что в 40% случаев урогенитальная гонококковая инфекция сопровождается хламидийной инфекцией [80].

**8. Септический артрит протезированных суставов.** За последние пять лет улучшение техники и периоперационной подготовки позволило снизить риск заражения до 1% для эндопротезов тазо-



бедренного и 0,7% — коленного сустава [81]. Тем не менее, возрастающее число выполняемых операций означает увеличение абсолютного числа инфекционных осложнений в протезированных суставах, что создает существенные затраты в системе здравоохранения во всем мире. Безусловно, консервативное хирургическое лечение с сохранением импланта приобретает огромное значение и для сохранения качества жизни пациента, и для снижения дополнительных финансовых затрат. Исследования последних десятилетий направлены на изучение методики DAIR (Debridement, Antibiotics, Irrigation, Retention) и определения групп пациентов, которым можно использовать данный протезосохраняющий подход. Критерии отбора пациентов для DAIR предложены W. Zimmerli и соавт. в 2004 г. [17]. Не углубляясь в хирургическую составляющую DAIR, отметим, что лучший эффект наблюдался у пациентов с признаками СА на протяжении не более трех недель. При этом имплант должен сохранять свою стабильность, состояние мягких тканей быть удовлетворительным и использоваться должны только соответствующие антибактериальные препараты. Отметим, что при лечении СА на основе DAIR (исследование на выборке из 67 пациентов) получено излечение и сохранение импланта в целом в 57,3% случаев [82]. В том случае, когда проводили более жесткую выборку пациентов, подходящих по критериям Zimmerly W. для проведения DAIR, величина успеха возрастала до 68%. Таким образом, независимыми факторами эффективности лечения были признаны: отбор пациентов в группу DAIR с использованием жестких критериев: ОШ=4,13 (2,02–8,40) и длительность антибактериальной терапии более 48 недель: ОШ=3,56 (1,47–8,59) [83].

СА протезированных суставов отличается тем, что наиболее частым этиологическим агентом являются медленно растущие и продуцирующие биопленки микроорганизмы. К настоящему времени существует слишком мало доказательств, чтобы дать окончательные рекомендации по выбору стартового антибактериального средства и продолжительности антибактериальной терапии. Приведем доступные исследования по использованию тех или иных схем антибиотикотерапии и согласимся с мнением о том, что эмпирически выбранную схему лечения целесообразно скорректировать после получения результатов культурального исследования интраоперационного материала.

С учетом того, что рифампицин обладает бактерицидной активностью в отношении стафилококков, образующих бактериальные пленки, данный препарат был одним из первых, применявшихся для лечения перипротезных СА. Однако микро-

организмы быстро вырабатывают устойчивость к рифампицину, поэтому монотерапия данным антибактериальным препаратом проводиться не должна. Рассмотрена эффективность комбинированной терапии (в среднем 70,4 дня) рифампицином с линезолидом (длительность использования линезолида в среднем составила 44,5 дня). При наблюдении за 39 пациентами в течение в среднем 2,5 лет количество рецидивов в группе комбинированной терапии составило 12%, а в группе монотерапии рифампицином — 27%. Однако при использовании линезолида возникало значительное количество (38%) НЛР [84].

Предложена также комбинированная терапия рифампицином с фузидовой кислотой на фоне хирургической санации. При наблюдении за 43 пациентами со стафилококковой инфекцией имплантов в течение 33,5 месяцев первичная неэффективность зарегистрирована у 9 пациентов, кумулятивная эффективность в течение года у оставшихся составила 86%, в течение 2 лет — 77%. Факторами неэффективности явились: выделение MRSA, проведение только одной или, наоборот, четырех и более санаций сустава, длительность антибактериальной терапии менее 90 дней [85].

Другой возможностью антибактериальной терапии является использование новых фторхинолонов (левофлоксацина, моксифлоксацина). При наблюдении за 48 пациентами, получившими наряду с хирургическим лечением (77%) терапию моксифлоксацином (400 мг в сут в течение 3 мес.), в среднем в течение 716 дней по поводу острых и хронических перипротезных инфекций, где этиологическими факторами выступали MSSA (33 человека) и коагулазонегативные стафилококки (15 человек), были получены следующие результаты: сохранение импланта у 43,8%; показатель излечения в целом — у 82,6%, у пациентов с сохранением импланта — у 71,4% больных. В 6 случаях рецидива все микроорганизмы оказались чувствительными к хинолонам [86].

И, наконец, при подтвержденном этиологическом агенте W. Zimmerli с соавт. разработали схему терапии инфекционных артритов, ассоциированных с эндопротезами суставов [17]:

- MSSA: флуклоксациллин (2,0 г в/в через 6 ч) + рифампицин (450 мг в/в или внутрь через 12 ч) — 2 недели; далее рифампицин (450 мг внутрь через 12 ч) + ципрофлоксацин (750 мг внутрь через 12 ч) или левофлоксацин (500 мг внутрь через 12 ч)
- MRSA: ванкомицин (1,0 г в/в через 12 ч) + рифампицин (450 мг в/в или внутрь через 12 ч) — 2 недели; далее рифампицин (450 мг внутрь через

12 ч) + ципрофлоксацин (750 мг внутрь через 12 ч) или левофлоксацин (500 мг внутрь через 12 ч), или тейкопланин (400 мг в/в или в/м через 24 ч), или фузидовая кислота (500 мг внутрь через 8 ч), или миноциклин (100 мг внутрь через 12 ч).

- *Streptococcus* spp.: цефтриаксон (2,0 г в/в через 24 ч) — 4 недели; далее амоксициллин (750–1000 мг внутрь через 8 ч).

- *Enterococcus* spp.: амоксициллин (2,0 г в/в через 4–6 ч) + гентамицин — 2–4 недели; далее амоксициллин (750–1000 мг внутрь через 8 ч).

- *Pseudomonas aeruginosa*: цефтазидим (2,0 г в/в каждые 8 ч) или цефепим + аминогликозид — 2 недели; далее ципрофлоксацин (750 мг внутрь через 12 ч).

- Анаэробная инфекция: клиндамицин 600 мг в/в через 6–8 ч; далее клиндамицин 300 мг внутрь через 6 ч.

Общая продолжительность лечения в данной схеме составляет 3 месяца у пациентов с имплантом тазобедренного сустава и 6 месяцев — коленного [17].

### III. Длительность антибактериальной терапии септического артрита

Вопрос о длительности антибактериальной терапии окончательно не решен [55]. Предлагается учитывать конкретную клиническую ситуацию, микробиологическую характеристику, динамику острофазовых показателей. Но даже по данным существующих исследований и в соответствии с имеющимися рекомендациями, курс антибактериальной терапии, по мнению разных авторов, может варьировать от 3–4 недель и более при СА нативных суставов [58] до 12–48 месяцев терапии при перипротезном СА [83, 85, 86]. Возможность использования в качестве стартовой терапии пероральных или парентеральных антибиотиков, сроки перевода пациентов с парентерального введения на пероральное зависят от клинических рекомендаций соответствующих стран и от конкретной клинической ситуации. Так, руководящие инструкции Великобритании рекомендуют использование в течение первых двух недель парентеральный путь введения с дальнейшим 4-недельным приемом препаратов перорально для нативных суставов и не менее чем 6-месячным курсом для протезированных коленных и 3-месячной длительностью курса при протезированных тазобедренных суставах [17, 87].

Всеми авторами признается, что для гонококкового артрита достаточно 7–14 дней антибактериальной терапии.

I. Усқау с соавт. [88] на примере 169 эпизодов СА попытались оценить различные факторы, ока-

зывающие влияние на необходимую длительность терапии данного заболевания. При этом учитывалась частота развития рецидивов артрита в 12% случаев. Значимое увеличение шансов для рецидива было связано с наличием грамтрицательной этиологии инфекции — ОШ=5,9 (1,4–25,3), иммуносупрессии — ОШ=5,3 (1,3–22,0) и с отсутствием дренирования. В то же время размер пораженного сустава, число дренажей, выполненная артротомия против артроскопического дренажа и самое важное наблюдение — продолжительность антибиотикотерапии в целом и длительность внутривенного использования антибиотиков, по данным авторов, не влияли на развитие рецидивов. Так, семь дней внутривенной терапии имели такой же показатель успеха, как 8–21 день и более. При общей продолжительности антибактериального лечения 14 дней и менее был получен тот же самый результат, как при 15–28-дневной или более терапии. Однако данное исследование нельзя брать за руководство, так как имеются значимые ограничения: оно было ретроспективным, одноцентровым, с гетерогенной популяцией пациентов [88].

### IV. Использование глюкокортикоидных препаратов в лечении септического артрита

Существующие рекомендации запрещают проводить терапию глюкокортикоидными препаратами при септических артритах. Однако при внутрисуставном введении глюкокортикоидных препаратов животным с экспериментальным стафилококковым артритом было отмечено существенное снижение выраженности воспаления в суставе [89, 90].

### Течение и прогноз септического артрита

О трудностях диагностики СА и недостаточной настороженности врачей в отношении СА свидетельствует задержка в постановке диагноза и обеспечении антибактериальной терапии, что признается большинством исследователей. Наибольшие сроки при постановке диагноза СА описаны для пациентов с предшествующей историей РА: постепенное начало симптомов инфекционного воспаления, наличие стерильных суставов наряду с инфицированными являются причинами отсроченной диагностики СА. W.D. Blackburn с соавт. [57] и J.M. Nolla с соавт. [13] сообщали о средней задержке в постановке диагноза, равной 7,3–16 дням. В последующем диагноз зачастую был поставлен интуитивно во время артроцентеза или внутрисуставной инъекции. Также отсроченность в диагностике, достигающая 57 дней и более, типична для СА, связанных с инфицированием *M. tuberculosis* [24].

Известно, что важнейшими неблагоприятными исходами СА являются: снижение функции суставов, развитие системных осложнений (септический шок, абсцесс мозга, острый тубулярный некроз и проч.) и смерть пациентов [1]. Функциональные нарушения наблюдались у 40–92% больных, перенесших СА [13, 23]. V.C. Weston и соавт. [2] установили значимые факторы, негативно влияющие на конечную функцию суставов: проведение открытого дренирования сустава — ОШ=3,74 (2,47–5,67), наличие в анамнезе сахарного диабета — ОШ=2,71 (1,41–5,22), возраст пациента старше 65 лет — ОШ=1,54 (1,09–2,18), стрептококковый генез СА — ОШ=2,18 (1,27–3,75), другая грамположительная флора — ОШ=1,68 (1,14–2,46). Закрытое дренирование сустава обладает протективным действием в отношении сохранения функции сустава — ОШ=0,41 (0,26–0,63) [2].

Летальные исходы регистрировались у больных РА и развившимися СА в 16,7–36,4% случаев [13, 14, 24], что существенно чаще, чем у пациентов без предшествующего анамнеза РА — 7,1–20% [13, 14]. Смертность на фоне имеющихся ревматических болезней при полиартикулярном характере СА достигала 30–50%, тогда как при моноартритическом инфекционном артрите — только 15% [14, 23].

В том же исследовании V.C. Weston и соавт. [2] продемонстрированы факторы, связанные с летальным исходом: отсроченная постановка диагноза — ОШ=3,26 (1,77–5,99), возраст пациента старше 65 лет — ОШ=5,05 (2,84–8,99), полиартикулярный характер поражения — ОШ=2,37 (1,30–4,35), участие в процессе локтевого сустава — ОШ=2,01 (1,22–3,31). Относительно благоприятными факторами в отношении сохранения жизни пациента являются проведение открытого дренажа сустава — ОШ=0,16 (0,08–0,31) и поражение плечевого сустава — ОШ=0,26 (0,09–0,78).

### Антибиотикопрофилактика

Если перипротезный инфекционный процесс возникает в течение года после оперативного лечения, то считается, что он связан непосредственно с процедурой имплантации. По данным ряда исследований, при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава ожидаемая распространенность инфекций в области операционной раны составляет 0,25–1%, в области коленного сустава — 0,4–2% [91, 92].

Причина инфекций в течение первого года преимущественно связана с прямым заражением с поверхности кожи или инокуляцией экзогенных микроорганизмов из воздуха в момент операции. Наиболее распространенными бактериями являются

*S. aureus* и *S. epidermidis*. В качестве редких патогенов были описаны и другие микроорганизмы, которые могут быть частью нормальной кожной флоры: *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., грамотрицательные микроорганизмы — *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp.

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации хирургов-ортопедов (AAOS) 2008 г., препаратами выбора для периоперационной профилактики являются цефазолин (1,0 г для лиц с массой тела до 80 кг и 2,0 г для пациентов с большей массой тела) или цефуроксим 1,5 г. При подтвержденной аллергии на  $\beta$ -лактамы могут быть использованы клиндамицин (600–900 мг) или ванкомицин. При известной колонизации MRSA или при ранее перенесенном инфекционном процессе, ассоциированном с MRSA, предпочтение отдается ванкомицину.

Из-за длительного времени инфузии ванкомицин следует начинать за два часа. Продолжительность профилактического применения антибиотиков не должна превышать 24-часовой послеоперационный период [94].

Пациент после проведенного эндопротезирования относится к группе риска развития гематогенного инфицирования имплантов. Риск зависит от характеристик пациента и медицинской ситуации, с которой сталкивается больной. P. Krijnen с соавт. [95] предложили алгоритм расчета вероятности СА с учетом данных факторов. Первоначально был определен индекс восприимчивости, который соответствует при наличии эндопротезов коленных или тазобедренных суставов 2 баллам, при сопутствующем РА—1 баллу, при коморбидности — 1 баллу, при возрасте 80 лет и старше — 1 баллу. В дальнейшем авторами был рассчитан риск развития инфекционного артрита (таблица) [95].

Таким образом, максимальный риск гематогенного СА при наличии протезированных суставов наблюдается при инфекционных поражениях кожи, соответственно для данной когорты пациентов вторичная антибиотикопрофилактика является наиболее актуальной задачей.

Однако единой позиции в отношении групп отбора и схем вторичной антибиотикопрофилактики у лиц с протезированными суставами при ряде инвазивных процедур не существует. Приведем для примера несколько документов последних лет, касающихся антибиотикопрофилактики (АБП) у пациентов с эндопротезами при выполнении им стоматологических вмешательств.

• Совместные рекомендации Американской стоматологической ассоциации и Американской академии ортопедической хирургии (ADA/AAOS).

**Риск развития инфекционного артрита**

Индекс восприимчивости	Инфекции кожи	Мочевые и респираторные инфекции	Инвазивные медицинские процедуры
0	0,03 (0,009–0,1)	0,004 (0,001–0,03)	0,001
1	0,08 (0,03–0,3)	0,01 (0,002–0,08)	0,003
2	0,2 (0,1–0,6)	0,03 (0,009–0,02)	0,008
3	0,6 (0,4–1,0)	0,09 (0,03–0,4)	0,02
4	2 (1–4)	0,2 (0,1–1)	0,06

Антибиотикопрофилактика показана в первые 2 года после имплантации сустава всем пациентам, после 2 лет — при предшествующей перенесенной инфекции искусственного сустава, воспалительных артропатиях, сахарном диабете I типа, гемофилии, иммуносупрессии, злокачественном заболевании в анамнезе или в настоящее время [96].

• *Американская академия ортопедической хирургии.* АБП показана для всех пациентов с эндопротезами коленных или тазобедренных суставов, относящихся к группам высокого риска по бактериемии [97]. К группам высокого риска специалисты отнесли: экстракцию зуба, пародонтальную хирургию, эндодентальные вмешательства, профилактические стоматологические процедуры (гигиена полости рта) при ожидаемом кровотечении. Среди пациентов к группам высокого риска относятся больные с воспалительными артропатиями, иммуносупрессией, при наличии злокачественных опухолей, ВИЧ-инфекции, диабета I типа, гемофилии, кахексии, а также при наличии в анамнезе инфекции протеза.

• *Британская ортопедическая ассоциация.* АБП может рассматриваться у пациентов с эндопротезами и сопутствующим сахарным диабетом, ревматоидным артритом, гемофилией, злокачественными опухолями или когда лечение зубов является инвазивным, сложным и длительным (более 45 мин) [98].

• *Швейцарское общество инфекционистов.* АБП предусмотрена только для пациентов, перенесших имплантацию в течение последних 12 мес. [99].

Предлагаемый Американской стоматологической ассоциацией и Американской академией хирургов-ортопедов режим антибиотикопрофилактики при стоматологических вмешательствах выглядит нижеследующим образом.

• пациенты, не имеющие аллергии на пенициллин: цефалексин или амоксициллин 2,0 г внутрь за 1 ч до стоматологической процедуры. В случае невозможности приема перорально: цефазолин 1,0 г или ампициллин 2,0 г внутримышечно или внутривенно за 1 час до процедуры.

• при аллергии на пенициллин: клиндамицин 600 мг внутрь за 1 ч до стоматологической процедуры. В случае невозможности приема перорально: 600 мг внутривенно за 1 ч до процедуры.

Не существует общепринятых рекомендаций при проведении инвазивных урологических, эндоскопических или дерматологических вмешательств у лиц с протезированными суставами. В качестве локальных актов приведем данные Центра ортопедической хирургии (Коннектикут). При любых урологических инвазивных вмешательствах рекомендовано однократное использование фторхинолона (например цiproфлоксацин 500 мг; левофлоксацин 500 мг; офлоксацин 400 мг) за 1–2 часа до операции, либо комбинация ампициллина 2 г внутривенно (или при аллергии на ампициллин — ванкомицина 1 г внутривенно за 1–2 часа) с гентамицином 1,5 мг/кг внутривенно за 30–60 минут до операции [100].

Американское общество эндоскопической гастроэнтерологии рекомендует проводить следующую антибиотикопрофилактику всем лицам с эндопротезами суставов перед предстоящей эндоскопической процедурой:

– амоксициллин 2,0 г внутрь за 1 час до вмешательства или при невозможности перорального приема ампициллин 2,0 г внутривенно/внутримышечно;

– при аллергии на пенициллины: клиндамицин 600 мг внутрь за 1 час до процедуры. Альтернатива: цефалексин или цефадроксил 2,0 г внутрь, или азитромицин, или кларитромицин 500 мг внутрь за 1 час до вмешательства. При невозможности перорального приема: клиндамицин 600 мг внутривенно или цефазолин 1,0 г внутривенно за 30 минут до процедуры [100].

**Заключение**

Септический артрит является неотложной медицинской ситуацией, которая требует проведения быстрой и точной диагностики и лечения с целью снижения функциональной недостаточности суставов, уменьшения риска системных осложнений

и смертности. Преморбидные воспалительные заболевания суставов, особенно ревматоидный артрит и ортопедические процедуры являются главными факторами риска развития септического артрита. Основными методами диагностики остаются: исследование синовиальной жидкости на цитоз и клеточный состав, бактериологическое исследование синовиальной жидкости. Перспективным методом диагностики может явиться оценка концентрации прокальцитонина в синовиальной жидкости. *S. aureus* сохраняет свою ведущую роль в качестве возбудителя инфекции, однако в зависимости от клинической ситуации в этиологии могут иметь значение и другие микроорганизмы. Наряду

с обязательным дренированием суставной полости большое значение в ведении больных с СА имеет правильный выбор эмпирической антибиотикотерапии. Вопрос о длительности проводимого антибактериального лечения окончательно не решен, критерии прекращения не разработаны. Наличие эндопротезов суставов относит пациентов в группу риска по развитию гематогенного септического артрита протезированных суставов, в связи с чем большинством согласительных документов предусмотрено проведение антибиотикопрофилактики при стоматологических, урологических и эндоскопических вмешательствах.

## Литература

- Gupta M.N., Sturrock R.D., Field M.A. Prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:24-30.
- Weston V.C., Jones A.C., Bradbury N., et al. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:214-19.
- Geirsson A.J., Statkevicius S., Vi'kingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections *Ann Rheum Dis* 2008; 67:638-43.
- Kaandorp J.E., Dinant J., van de Laar A.F.J., et al. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:470-75.
- Kellgren J.H., Ball J., Fairbrother R.W., Barnes K.L. Suppurative arthritis complicating rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1958; 1(5081):1193-200.
- Galloway J.B., Hyrich K.L., Mercer L.K., et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1810-4.
- Favero M., Schiavon F., Riato L., et al. Rheumatoid arthritis is the major risk factor for septic arthritis in rheumatological settings. *Autoimmun Rev* 2008; 8(1):59-61.
- Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2287-93.
- Edwards C.J., Cooper C., Fisher D., et al. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57:1151-7.
- Dolganiuc A., Stavaru C., Anghel M., et al. The migratory and phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2000; 59(1-2):43-53.
- Mahowald M.L. Animal models of infectious arthritis. *Clin Rheum Dis* 1986; 12(2):403-21.
- Wilton J.M., Gibson T., Chuck C.M. Defective phagocytosis by synovial fluid and blood polymorphonuclear leucocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil* 1978; Suppl:25-36.
- Nolla J.M., Gómez-Vaquero C., Fiter J., et al. Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a detailed analysis of 10 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30(2):121-6.
- Dubost J.J., Fis I., Soubrier M., Lopitiaux R., et al. Septic arthritis in rheumatoid polyarthritis. 24 cases and review of the literature *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61(3):153-65.
- Yu K.H., Luo S.F., Liou L.B., et al. Concomitant septic and gouty arthritis-an analysis of 30 cases. *Rheumatology* 2003; 42:1062-6.
- Kaandorp C.J., Krijnen P., Moens H.J., et al. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum* 1997; 40(5):884-92.
- Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-Joint Infections *N Engl J Med* 2004; 351:1645-54.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe, 1990-2009. Stockholm: ECDC; 2011.
- Kerle K.K., Mascola J.R., Miller T.A. Disseminated gonococcal infection. *Am Fam Physician* 1992; 45(1):209-14.
- Takahashi S., Takeyama K., Kunishima Y., et al. Incidence of sexually transmitted diseases in Hokkaido, Japan, 1998 to 2001. *J Infect Chemother* 2004; 10:163-7.
- Belkacem A., Caumes E., Ouanich J., et al. Working Group FRA-DGI. Changing patterns of disseminated gonococcal infection in France: cross-sectional data 2009-2011. *Sex Transm Infect* 2013; 89(8):613-5.
- Dubost J.J., Fis I., Denis P., et al. Polyarticular septic arthritis. *Medicine* 1993; 72(5):296-310.
- Gardner G.C., Weisman M.H. Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a report of 13 cases and a review of the literature from the past 40 years *Am J Med* 1990; 88:503-11.
- Mateo Soria L., Miquel Nolla Solé J., Rozadilla Sacanell A., et al. Infectious arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(3):402-3.

25. Gordon Rachel J., Lowy Franklin D. bacterial infections in drug users. *N Engl J Med* 2005; 353:1945-54.
26. Brancos M.A., Peris P., Miro J.M., et al. Septic arthritis in heroin addicts. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:81-7.
27. Allison D.C., Holtom P.D., Patzakis M.J., Zalavras C.G. Microbiology of bone and joint infections in injecting drug abusers. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(8):2107-12.
28. Al-Nammari S.S., Bobak P., Venkatesh R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* versus methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult haematogenous septic arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127(7):537-42.
29. Frazee B.W., Fee C., Lambert L. How common is MRSA in adult septic arthritis? *Ann Emerg Med* 2009; 54(5):695-700.
30. Ross J.J., Davidson L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septic arthritis: an emerging clinical syndrome. *Rheumatology* 2005; 44:1197-8.
31. Fangtham M., Baer A.N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* arthritis in adults: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41(4):604-10.
32. O'Brien J.P., Goldenberg D.L., Rice P.A. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine* 1983; 62:395-406.
33. Gristina A.G. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 1987; 237:1588-95.
34. Carpenter C.R., Schuur J.D., Everett W.W., Pines J.M. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med* 2011; 18(8):781-96.
35. Stumpe K.D., Strobel K. Osteomyelitis and arthritis. *Semin Nucl Med* 2009; 39(1):27-35.
36. Margaretten M.E., Kohlwes J., Moore D., Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007; 297:1478-88.
37. Yi P.H., Cross M.B., Moric M., et al. The 2013 Frank Stinchfield Award: Diagnosis of infection in the early postoperative period after total hip arthroplasty *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472(2):424-9.
38. Coutlakis P.J., Roberts W.N., Wise C.M. Another look at synovial fluid leukocytosis and infection. *J Clin Rheumatol* 2002; 8(2):67-71.
39. Trampuz A., Hanssen A.D., Osmon D.R. et al. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004; 117:556-62.
40. Ghanem E., Parvizi J., Burnett R.S. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90:1637-43.
41. Della Valle C.J., Sporer S, M., Jacobs J, J. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007; 22(Suppl 2):90-3.
42. Schinsky M.F., Della Valle C.J., Sporer S.M. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90:1869-75.
43. Hügle T., Schuetz P., Mueller B. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(3):453-6.
44. Fottner A., Birkenmaier C., von Schulze Pellengahr C., et al. Can serum procalcitonin help to differentiate between septic and nonseptic arthritis? *Arthroscopy*. 2008; 24(2):229-33.
45. Wahong D., Liao Q., Liao Q., et al. Procalcitonin levels in fresh serum and fresh synovial fluid for the differential diagnosis of knee septic arthritis from rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gouty arthritis. *Exp and Ther Med* 2014; 8:1075-80.
46. Hindle P., Davidson E., Biant L.C. Septic arthritis of the knee: the use and effect of antibiotics prior to diagnostic aspiration *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94:351-5.
47. Atkins B.L., Athanasou N., Deeks J.J., et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision Arthroplasty *J Clin Microbiol* 1998; 36:2932-9.
48. Jalava J., Skurnik M., Toivanen A., et al. Bacterial PCR in the diagnosis of joint infection. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:287-9.
49. Tarkin I.S., Henry T.J., Fey P.I., et al. PCR rapidly detects methicillin-resistant staphylococci periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res* 2003:89-94.
50. Nijhof M.W., Oyen W.J., van Kampen A., et al. Evaluation of infections of the locomotor system with indium-111-labeled human IgG scintigraphy. *J Nucl Med* 1997; 38:1300-5.
51. Karchevsky M., Schweitzer M.E., Morrison W.B., Parellada J.A. MRI findings of septic arthritis and associated osteomyelitis in adults. *Am J Roentgenol* 2004; 182:119-22.
52. Tigges S., Stiles R.G., Roberson J.R. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:377-80.
53. Nagoya S., Kaya M., Sasaki M., et al. Diagnosis of periprosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90:140-4.
54. Newman J.H. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:198-205.
55. Coakley G., Mathews C., Field M., et al.; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults *Rheumatology* 2006; 45(8):1039-41.
56. Parvizi J., Zmistowski B., Berbari E.F., et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:2992-4.
57. Blackburn W.D., Dunn T.L., Alarcon G.S. Infection versus disease activity in rheumatoid arthritis: eight years' experience. *South Med J* 1986; 79:1238-41.
58. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52:285-92.

59. Clerc O., Prod'homme G., Greub G., et al. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1168-73.
60. Mathews C. J., Kingsley G., Field M., et al. Management of septic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:440-5.
61. Sharff Katie A., Richards Eric P., Townes John M. Clinical management of septic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15:332.
62. Senneville E., Legout L., Valette M., et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther* 2006; 28:1155-63.
63. Rao N., Hamilton C.W. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59:173-9.
64. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:849-61.
65. Jahoda D., Nyc O., Pokorný D., et al. Linezolid in the treatment of antibiotic-resistant gram-positive infections of the musculoskeletal system. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2006; 73:329-33.
66. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(Suppl 2):ii45-53.
67. Woytowish M.R., Maynor L.M. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. *Ann Pharmacother* 2013; 47(3):388-97.
68. Moise P.A., Forrest A., Birmingham M.C., et al. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, OIII who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:1017-26.
69. Tsiodras S., Gold H.S., Sakoulas G., et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 358:207-8.
70. Rybak M.J., Hershberger E., Moldovan T., et al. *In vitro* activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1062-6.
71. Falagas M.E., Giannopoulou K.P., Ntziora F., Papagelopoulos P.J. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30(3):202-9.
72. Dailiana Z., Bindschedler M., Timmerman A., et al. Daptomycin in the treatment of septic arthritis: high success rates in 6 years' clinical experience of EU-CORE<sup>SM</sup>. ESCMID, April 29, 2013.
73. Drew R.H., Perfect J.R., Srinath L., et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of OIII failing prior therapy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:775-84.
74. Polenakovik H.M., Pleiman C.M. Ceftaroline for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: case series and review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42:450-5.
75. Yahav D., Lador A., Paul M., Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(9):1963-71.
76. Yin L.Y., Lazzarini L., Li F., et al. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:995-1002.
77. Twilla J.D., Gelfand M.S., Cleveland K.O., et al. Telavancin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2675-7.
78. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2014/2014-std-guidelines-peer-reviewers-08-20-2014.pdf>
79. The 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults recommends dual antimicrobial therapy. *Eurosurveillance* Edition 2012; Vol. 17/ Issue 47 Article 5.
80. Abraham S., Poehlmann C., Spornraft-Ragaller P. Gonorrhoea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11(3):241-9.
81. 5th Report of the Mandatory Surveillance of Surgical Site Infection in Orthopaedic Surgery. [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1259151994683](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1259151994683) (9 March 2010, date last accessed).
82. Cobo J., Miguel L.G., Euba G. et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(11):1632-7.
83. Pensotti C., Nacinovich F., Guzzi L., et al. Stambouliau on behalf of the Bone and Joint Infection Working Group, FUNCEI Debridement and implant retention (DAIR) in prosthetic joint infection (PJI): experience of a bone and joint infection working group in Argentina. Available at: [https://www.escmid.org/escmid\\_eP821](https://www.escmid.org/escmid_eP821).
84. Morata L., Senneville E., Bernard L., et al. A retrospective review of the clinical experience of linezolid with OIII without rifampicin in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *Infect Dis Ther* 2014.
85. Peel T.N., Buising K.L., Dowsey M.M., et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:350-5.
86. San Juan R., Garcia-Reyne A., Caba P., et al. Safety and efficacy of moxifloxacin monotherapy for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:5161-6.
87. Gerald L., Mandell J.E.B., Raphael D. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill, Livingstone, Elsevier; 2010.

88. Uçkay I, Tovmirzaeva L, Garbino J, et al. Short parenteral antibiotic treatment for adult septic arthritis after successful drainage. *Int J Infect Dis* 2013; 17(3):e199-205.
89. Wysenbeek A.J., Volchek J., Amit M., et al. Treatment of staphylococcal septic arthritis in rabbits by systemic antibiotics and intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:687-90.
90. Lane S, Merry P. Intra-articular corticosteroids in septic arthritis: beneficial OIII barmy? *Ann Rheum Dis* Mar 2000; 59(3):240.
91. Ridgeway S, Wilson J., Charlet A., et al. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87:844-50.
92. Mahomed N.N., Barrett J., Katz J.N., et al. Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:1222-8.
93. Forse R.A., Karam B., MacLean L.D., Christou N.V. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989; 106:750-7.
94. Prokuski L., Clyburn T.A., Evans R.P., Moucha C.S. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *Instr Course Lect* 2011; 60:545-55.
95. Krijnen P., Kaandorp C.J.E., Steyerberg E. W., et al. Antibiotic prophylaxis for haematogenous bacterial arthritis in patients with joint disease: a cost effectiveness analysis *Ann Rheum Dis* 2001; 60:359-366.
96. American Dental Association; American Academy of Orthopedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc* 2003; 134:895-8.
97. American Academy of Orthopedic Surgeons. Information statement: antibiotic prophylaxis for bacteremia in patients with joint replacements. Available at: <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1033.asp>
98. Seymour R.A., Whitworth J.M., Martin M. Antibiotic prophylaxis for patients with joint prostheses: still a dilemma for dental practitioners. *Br Dent J* 2003; 194:649-53.
99. Rossi M., Zimmerli W., Furrer H., et al. Antibiotic prophylaxis for late blood-borne infections of joint prostheses. (Article in German and French). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2005; 115:571-9.
100. Mazzara T. Antibiotic Prophylaxis for Patients with Total Joint Replacements. Available at: [http://www.orthoontheweb.com/pdfs/Total\\_Joint\\_Replacement\\_Antibiotic\\_Prophylaxis.pdf](http://www.orthoontheweb.com/pdfs/Total_Joint_Replacement_Antibiotic_Prophylaxis.pdf)

WWW.M-VESTI.RU



## Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике

А.О. Буеверов<sup>1</sup>, П.О. Богомолов<sup>2</sup>, Е.Л. Буеверова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

В странах Западной Европы и США антибактериальные препараты возглавляют список этиологических факторов *лекарственных поражений печени* (ЛПП) и фульминантной печеночной недостаточности, не связанных с приемом ацетаминофена (парацетамола). В США и Испании на первом месте в списке гепатотоксичных антибиотиков стоит амоксициллин/клавуланат, в Швеции — флуклоксациллин, за которым следуют эритромицин и триметоприм/сульфаметоксазол. Некоторые препараты обуславливают преимущественно гепатоцеллюлярное поражение (амоксициллин/клавуланат, гатифлоксацин, trovafloxacin), другие — холестатическое (триметоприм/сульфаметоксазол, пероральный тетрациклин) или смешанное. При назначении антибактериальной терапии пациентам с циррозом печени необходимо учитывать не только потенциальную гепатотоксичность, но

и другие нежелательные эффекты. Решение об отмене или продолжении терапии принимается в первую очередь на основании наличия признаков печеночной недостаточности, таких как гипербилирубинемия и гипокоагуляция. У большинства пациентов отмена «этиологического» препарата ведет к обратному развитию патологических изменений. Вместе с тем следует помнить о возможности развития хронического поражения, в том числе цирроза печени и прогрессирующей дуктопении. Антибактериальные средства, хотя и нечасто, служат причиной гепатотоксических реакций, однако широкое применение выводит их на лидирующие позиции в списке этиологических факторов ЛПП.

**Ключевые слова:** антибактериальные препараты, гепатотоксичность, лекарственное поражение печени.

### Hepatotoxicity of Antibacterial Agents in Clinical Practice

A.O. Bueverov<sup>1</sup>, P.O. Bogomolov<sup>2</sup>, E.L. Bueverova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

Antibacterial agents take a first place among causes of non-acetaminophen (paracetamol) associated *drug-induced liver injury* (DILI) and fulminant liver failure in European countries and the US. The leading hepatotoxic antibiotic is amoxicillin/clavulanic acid in the US and Spain, and flucloxacillin (followed by erythromycin and TMP/SMX) in Sweden. Some antibiotics cause mainly hepatocellular injury (amoxicillin/clavulanic acid, gatifloxacin, trovafloxacin), while other ones result in cholestatic injury (TMP/SMX, oral tetracycline) or both.

When antibiotics are administered to patients with liver cirrhosis, it is necessary to take into account not only their hepatotoxicity, but also other adverse effects. Decision to continue or discontinue antibacterial therapy is primarily based on the evidence of hepatic failure, such as hyperbilirubinemia and hypocoagulation. Discontinuation of the offensive drug results in pathologic signs resolution in the majority of patients. However, there is a possibility of developing chronic damage, including liver cirrhosis and progressive bile duct loss. Antibacterial agents may rarely cause hepatotoxicity, but their common use makes them one of the leading causes of DILI.

**Key words:** antibacterial agents, hepatotoxicity, drug-induced liver injury.

Контактный адрес:  
Алексей Олегович Буеверов  
Эл. почта: bcl72@yandex.ru

Вклад лекарственно-опосредованных поражений в общую заболеваемость весьма существенный. По минимальным оценкам, нежелательные эффекты лекарств являются причиной 1,9–6,2% всех госпитализаций в мире [1–3]. *Лекарственные поражения печени* (ЛПП) развиваются, как правило, в период от 5 до 90 дней от начала приёма препарата. Клиническое течение ЛПП может варьировать от бессимптомного транзиторного повышения активности печеночных ферментов до *фульминантной печеночной недостаточности* (ФПН) с летальным исходом. Частота ЛПП составляет порядка одного случая на 10 000–100 000 человек. В структуре больных, госпитализируемых в стационары гепатологического профиля в разных странах мира, 10% представлены пациентами с лекарственным гепатитом, от 2 до 5% — с желтухой аналогичного генеза, т. е. клинически манифестным поражением печени. Считается, что лекарства выступают в роли этиологического фактора в 40% случаев острых гепатитов у лиц старше 40 лет и в 13–25% случаев при ФПН [3].

Анализ базы данных *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), регистрирующей побочные реакции лекарственных средств с 1968 г. (<http://www.who-umc.org>), позволил выявить существенный рост количества ЛПП, начиная с 1990-х годов. Среди них наиболее частыми причинами летальных исходов у пациентов с ЛПП были приём ацетаминофена (парацетамола), средств, применяемых в лечении ВИЧ-инфекции, троглитазона, антиконвульсантов — производных вальпроевой кислоты, анальгетиков, антибиотиков и противоопухолевых средств. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в странах Европы [2, 4, 5].

В настоящем обзоре мы проанализировали накопленные на сегодняшний день сведения о гепатотоксичности антибактериальных средств, применяющихся в клинической практике, исключая противотуберкулезные и противогрибковые препараты, заслуживающие отдельного анализа.

### Общая распространенность

В странах Западной Европы и США антимикробные средства возглавляют список этиологических факторов ЛПП и ФПН, не связанных с приемом ацетаминофена (парацетамола) [5–7]. Так, в США на их долю приходится в этом списке 46%, в других странах — от 13,5 до 65%. Адекватная российская статистика на этот счет отсутствует, однако следует принимать во внимание, что ЛПП, вызванные передозировкой парацетамола, в нашей стране встречаются существенно реже. Это обусловле-

но как менее частым применением парацетамола в России по сравнению с другими анальгетиками, так и низкой его «популярностью» в качестве средства суицида.

В США и Испании на первом месте в списке гепатотоксичных антибиотиков стоит *амоксициллин/клавуланат* (АМК), составляя 59 и 67% соответственно. В Индии «пальма первенства» принадлежит противотуберкулезным препаратам — 58%, в Швеции — флуклоксациллину, за которым следуют *эритромицин и триметоприм/сульфаметоксазол* (ТМП/СМ) [4, 5].

### Механизмы развития и факторы риска

В патогенетическом отношении наиболее важной представляется первая фаза биотрансформации лекарственных средств в печени, в процессе которой образуются активные метаболиты, нередко выступающие в роли повреждающих агентов. У человека превращение лекарств в печени обеспечивают ферменты семейства Р450, каждый из которых способен метаболизировать несколько ксенобиотиков, в том числе лекарств. Выявленные генетические различия каталитической активности фермента объясняют причину развития идиосинкразии на вводимый препарат. Описаны и иные механизмы повреждения печени, например иммуноопосредованная гепатотоксичность [3, 6, 8].

Гистологические проявления ЛПП крайне разнообразны, однако чаще всего они представлены некрозом, холестазом или их комбинацией. Для реакций типа А, то есть для реакций прямой токсичности характерно, помимо некроза и холестаза, развитие стеатоза, что убедительно демонстрируется на примере этанола. Реакции типа В, протекающие по механизму идиосинкразии, сопровождаются развитием холестаза и некроза. Однако в большинстве случаев не удается выделить какой-либо один механизм повреждения, так как наиболее часто встречаются комбинированные формы ЛПП.

Предложено несколько классификаций ЛПП. Для повседневной клинической практики наиболее удобна классификация, предложенная в 1993 г. CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences — Совет международных научных медицинских организаций), в основе которой лежит принцип оценки активности биохимических показателей сыворотки крови: *аланиновой аминотрансферазы* (АлАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и билирубина. На основании полученных результатов выделяют три типа ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное. Гепатоцеллюлярное ЛПП характеризуется повышением активности АлАТ более чем в 2 раза в срав-

нении с *верхней границей нормы* (ВГН) или соотношением АлАТ/ЩФ >5. Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени в сравнении с холестатической [3, 9].

Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией характеризует тяжелое повреждение печени, сопряженное с высокой смертностью. Его частота составляет 0,7–1,3 на 100 тыс. пациентов, принимающих лекарственные препараты. Для холестатического ЛПП типично повышение активности ЩФ более 2 ВГН, или соотношение АлАТ/ЩФ <2. Смешанному типу ЛПП свойственно повышение активности АлАТ >2 ВГН и соотношение АлАТ/ЩФ >2, но <5. У пациентов с холестатическим или смешанным типами ЛПП чаще встречается хроническое течение, с гепатоцеллюлярным типом — острое течение [10].

К факторам, повышающим вероятность лекарственной гепатотоксичности, относятся [3, 11]:

- прерывистое и повторное назначение лекарств;
- применение препаратов с преимущественно печеночным метаболизмом;
- женский пол (до 70% всех ЛПП);
- пожилой возраст;
- полиморбидность;
- полипрагмазия.

По данным одного крупного метаанализа, наличие фонового хронического заболевания печени, как правило, не повышает риск развития ЛПП [12].

### Фармакогеномика и биомаркеры

Геномные исследования позволили выявить специфические гаплотипы *главного комплекса гистосовместимости* (HLA), ассоциированные с ЛПП, вызванными флуклоксацилином и АМК. Наиболее сильная связь установлена для однонуклеотидного полиморфизма HLA II класса rs9274407 [13].

В качестве потенциальных индикаторов ЛПП, вызванных trovafloxацином и кларитромицином, повышение уровня которых может предшествовать повышению «печеночных» ферментов, рассматриваются интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-1 $\alpha$  и интерлейкин-6 [14]. Вместе с тем, клиническая значимость выявления данных биомаркеров остается предметом дискуссии; возникают сомнения, что их обнаружение может служить основанием для воздержания от проведения лечения.

Протеомные биомаркеры, такие как аполипопротеин Е, относящийся к острофазовым белкам, также идентифицированы в качестве потенциальных маркеров риска развития ЛПП, в том числе вызванного антибиотиками. В число последних входят АМК, нитрофурантоин, миноциклин,

ТМП/СМ и телитромицин [15]. В этом исследовании повышенная экспрессия аполипопротеина Е позволяла распознать ЛПП в 89% случаев. Однако данный биомаркер, впрочем как и другие, не позволяет определить этиологический агент при приеме пациентом нескольких препаратов [16].

### Отдельные антибактериальные средства

**Пенициллины.** В отличие от генерализованных реакций гиперчувствительности, ЛПП, вызванные антибиотиками пенициллинового ряда, наблюдаются относительно редко. Полусинтетические пенициллины, такие как карбенициллин, оксациллин и ампициллин, чаще ассоциированы с гепатоцеллюлярным поражением и желтухой. Клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин нередко выступают в роли этиологического фактора холестатического гепатита. Описаны случаи персистирования холестаза до 6 месяцев, с развитием у некоторых больных синдрома исчезающих желчных протоков. Флуклоксациллин выступает основной причиной антибиотик-ассоциированных ЛПП в Швеции [9, 17].

В отношении АМК следует заметить, что за его гепатотоксический эффект в первую очередь отвечает clavulanовая кислота. Опубликованы также сообщения о гепатотоксичности тикарциллина/клавуланата [18]. Именно поэтому некоторые производители намеренно снижают содержание клавуланата в составе лекарственного препарата. В США и Испании именно АМК стоит во главе списка ЛПП неацетаминофеновой этиологии (1 случай на 78000 назначений) [4, 11]. В недавно опубликованном обзоре приводятся еще более тревожные цифры — 1 случай на 2300 назначений [6]. В отличие от большинства других лекарственных средств, вызывающих гепатотоксические реакции преимущественно у женщин, основная группа риска по развитию ЛПП при применении АМК — пожилые мужчины, особенно получавшие несколько курсов терапии. Средний срок дебюта — 17 дней после начала лечения, хотя описаны реакции, отсроченные на 6–7 недель. У 2/3 пациентов отмечаются системные реакции гиперчувствительности, иногда сопровождающиеся нефритом и сиаладенитом [19].

В качестве ключевого патогенетического механизма гепатотоксичности АМК рассматривается иммуноаллергический; выявлены предрасполагающие гаплотипы HLA (DRB1\*1501/DRB5\*0101/DQB1\*0602) [5]. Гистологическая картина представлена центрлобулярным холестазом, смешанно-клеточным портальным воспалительным инфильтратом, отеком портальных трактов и повреждением междольковых желчных протоков

в сочетании с пролиферацией. Описаны случаи гранулематозного гепатита. Продолжительность болезни составляет от 1 до 4 месяцев. Имеются сообщения о летальных исходах [18, 19].

**Цефалоспорины.** Применение первых двух поколений цефалоспоринов редко ведет к ЛПП: в литературе описаны лишь отдельные случаи холестаза. Препарат 3-го поколения цефтриаксон с успехом применяется у больных с тяжелой патологией печени и желчных путей, в том числе при спонтанном бактериальном перитоните и остром гнойном холангите. Тем не менее, следует помнить, что цефтриаксон часто выступает причиной формирования билиарного сладжа, который, в свою очередь, может вести к развитию острого холецистита [20].

**Фторхинолоны.** ЛПП, обусловленное фторхинолонами, представляет нечастое явление. Возможно как гепатоцеллюлярное, так и холестатическое поражение, по-видимому, иммуноаллергического генеза, на что указывает сопутствующая эозинофилия. Подобные варианты описаны для препаратов всех поколений: I — налидиксовой кислоты, II — офлоксацина, цiproфлоксацина, норфлоксацина и III — левофлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина. Последний может индуцировать тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение, в отдельных случаях ассоциированное с панкреатитом [21]. Описаны гранулематозный гепатит, вызванный норфлоксацином, и медленно разрешающийся холестаз на фоне применения цiproфлоксацина [5].

Фторхинолон IV поколения, trovафлоксацин, может вызывать тяжелые ЛПП, вплоть до ФПН, в связи с чем в США его применение ограничено особыми категориями пациентов. Такое действие trovафлоксацина, а также темафлоксацина связывают с наличием в их структуре дифторфениловой группы [4, 22, 23].

**Сульфаниламиды.** За длительную историю применения сульфаниламидов документировано несколько сотен случаев ЛПП, как гепатоцеллюлярного, так и холестатического, а также гранулематозного. Предполагается, что в генезе повреждения участвуют разные патогенетические механизмы, включая идиосинкразию и иммуноаллергические реакции. По крайней мере, у части пациентов патогенетическую роль играет нарушенная продукция и детоксикация гидроксиламиновых дериватов. Повторное назначение «этиологического» препарата ведет к быстрому возвращению симптоматики, иногда с развитием ФПН [4, 5, 24].

Гепатотоксические реакции на ТМП/СМ чаще холестатические, в отдельных случаях с исходом в синдром исчезающих желчных протоков.

Опубликованы также случаи развития фульминантного гепатита. ЛПП, вызванное ТМП/СМ, нередко сопровождается сыпью и цитопенией. Следует отметить, что частота реакций гиперчувствительности существенно выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих ТМП/СМ, по сравнению с общей популяцией [25].

В качестве этиологического агента гепатотоксических реакций на ТМП/СМ в первую очередь рассматривается сульфаниламидный компонент, хотя определенный вклад вносит и триметоприм. Вообще сульфоны, длительно применявшиеся для лечения лепры, чаще вызывают ЛПП по сравнению с другими сульфаниламидами (от 2 до 5% для дапсона). Характерные гистологические признаки представлены поражением синусоидов и некрозами во всех зонах печеночного ацинуса. Иммуноаллергический механизм проявляется т. н. сульфоновым синдромом, включающим кожную сыпь, лихорадку, гепатомегалию, желтуху, лимфаденопатию и отеки. В анализе крови отмечается метгемоглобинемия, гемолитическая анемия и гипопротеинемия. Обычная длительность латентного периода перед клинической манифестацией составляет от 2 до 7 недель [26].

**Тетрациклины.** Самым характерным гепатотоксическим эффектом тетрациклина (при внутривенном введении в суточной дозе не менее 1,5 г) является микровезикулярный стеатоз, развивающийся преимущественно, но не обязательно, в третьем триместре беременности. Дополнительным фактором риска служит наличие патологии почек. ЛПП нередко протекает тяжело, что требует дифференциальной диагностики с острой жировой дистрофией печени беременных. Появление желтухи определяет плохой прогноз. Основным гистологическим феноменом тетрациклиновой гепатотоксичности является микровезикулярный стеатоз при минимально выраженных некрозах и холестазах [1]. В качестве патогенетических механизмов рассматриваются нарушение печеночной экскреции липидов и подавление митохондриального окисления жирных кислот. В настоящее время практический вклад этого типа ЛПП в общую структуру минимален ввиду редкого использования внутривенного пути введения тетрациклина.

Пероральный тетрациклин может вызывать ЛПП холестатического типа, иногда с развитием прогрессирующей дуктопии [27]. Прием миноциклина, применяющегося преимущественно для лечения угревой сыпи, чаще всего выступает причиной стеатоза, однако имеются несколько десятков наблюдений острого и хронического гепатоцеллюлярного повреждения, нередко с проявле-

ниями аутоиммунного гепатита [28]. В отдельных случаях ЛПП такого типа не разрешалось самостоятельно после отмены миноциклина и развивалось далее как аутоиммунный гепатит. Сообщения о гепатотоксических реакциях на доксициклин единичны.

**Макролиды.** Эритромицин может выступать причиной ЛПП, манифестирующего желтухой, у 1–2% взрослых пациентов. Гепатоканаликулярный генез желтухи подтверждается высоким уровнем сывороточной ЩФ при умеренном повышении трансаминаз. Длительность желтушного периода составляет 2–5 недель; отмечены случаи длительного холестаза с развитием прогрессирующей дуктопии. В печеночном биоптате выявляются желчные тромбы и выраженная воспалительная инфильтрация портальных трактов с примесью эозинофилов. Внутривенное введение эритромицина может приводить к гепатоцеллюлярному поражению с обширными некрозами печеночной паренхимы [1, 29].

Патогенез эритромицин-индуцированного ЛПП представлен как иммуноаллергическими реакциями, так и прямым гепатотоксическим эффектом. Аргументами в пользу первого механизма служат внепеченочные проявления, такие как лихорадка, сыпь и эозинофилия, присутствующие у 60% пациентов. Второй механизм может лежать в основе гепатоцеллюлярного повреждения [1].

Рокситромицин, кларитромицин и азитромицин ведут к развитию внутривенного холестаза в редких случаях. Описаны единичные случаи фульминантного гепатита и прогрессирующей дуктопии с летальным исходом, как правило, у больных с тяжелой сопутствующей патологией [8, 30, 31]. У некоторых пациентов наблюдается хроническое течение ЛПП [32].

Представляющий в настоящее время преимущественно исторический интерес триацетилолеандомицин (тролеандомицин) при назначении в дозе 2 г/сут и более на протяжении не менее 2 недель обуславливает повышение уровня печеночных ферментов более чем у половины пациентов, а у 4% ведет к развитию желтухи [33]. Характер поражения печени смешанный, некротически-холестатический. Желтуха чаще наблюдалась у женщин, принимавших оральные контрацептивы совместно с тролеандомицином.

Телитромицин, представитель кетолидов, рассматривается в роли этиологического фактора более 200 документированных случаев ЛПП, включая тяжелые гепатотоксические реакции у нескольких пациентов. Примечательно, что в процессе регистрационных исследований зафиксированы лишь

отдельные эпизоды транзиторного холестаза [16, 34]. Это еще раз подчеркивает то обстоятельство, что клинические испытания, включающие несколько сотен человек, не всегда позволяют представить истинную картину безопасности лекарственного средства. Через несколько лет после выхода препарата на рынок, когда счет принимающих его идет на десятки тысяч, нередко манифестируют неизвестные до этого нежелательные эффекты.

ЛПП, вызванное телитромицином, характеризуется коротким — от 2 до 43 дней латентным периодом, проявляясь затем (в порядке убывания частоты) желтухой, абдоминальной болью, лихорадкой, эозинофилией и асцитом. Из 42 случаев, зафиксированных FDA, 4 больных умерли и у одной больной была выполнена трансплантация печени [34]. В гистологической картине доминируют некрозы по типу «токсического поражения печени», в одном биоптате обнаружена цирротическая трансформация (у больного, которому проводилась длительная терапия). Все вышеизложенное послужило основанием для сужения показаний к назначению телитромицина.

**Другие антибактериальные средства.** Нитрофурантоин чаще вызывает острое гепатоцеллюлярное повреждение, реже — холестатическое и смешанное. Документировано несколько случаев ФПН, а также аутоиммунного и гранулематозного поражения [35]. Часто наблюдаются системные реакции гиперчувствительности. Отмена препарата не всегда ведет к разрешению симптоматики, и в некоторых ситуациях требуется применение кортикостероидов [36].

Применение хлорамфеникола редко ведет к появлению желтухи, имеющей смешанную «гепатоцеллюлярную и холестатическую» природу [3].

Накопленные сведения по гепатотоксичности основных антибактериальных препаратов приведены в табл. 1.

### Антибактериальная терапия больных циррозом печени

Хотя известно, что цирротическая трансформация печени ведет к значимому изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, сведения о соответствующих исследованиях весьма ограничены. При этом антибактериальные препараты относятся к числу наиболее часто применяемых лекарственных средств для лечения осложнений цирроза. Так, антибиотикопрофилактика снижает летальность больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Фторхинолоны уменьшают вероятность развития спонтанного бактериального пери-

Таблица 1. Частота и характеристики лекарственных поражений печени, развивающихся при назначении антибиотиков врачами общей практики ([4, 5] с изменениями)

Антибиотик	Частота развития ЛПП	Тип повреждения печени	Дебют ЛПП	Время восстановления	Факторы риска гепатотоксичности
1	2	3	4	5	6
Пенициллины	1/2 000 000–3/100 000 случаев / количество назначений	Преимущественно гепатоцеллюлярный	Через 1–9 недель от начала терапии (также после отмены)	В среднем 12 недель после отмены	Возраст старше 55 лет, женский пол, длительный курс
Оксипенициллины	1,8/100 000 случаев / количество назначений	Смешанный (холестатический гепатит)			
Амоксициллин/клавуланат	1–17/100 000 случаев / количество назначений	Гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный	В течение 4 недель после начала терапии; как правило после прекращения приема препарата	В среднем в течение 16 недель после отмены; иногда затяжное течение; возможен летальный исход	Возраст старше 65 лет, женский пол, длительные и повторные курсы
Цефтриаксон	До 25% взрослых и до 40% детей	Билиарный сладж, холелитиаз (цефтриаксон-кальциевая соль)	Через 9–11 дней от начала терапии	В течение 2–3 недель после отмены	Детский возраст, длительный курс
Эритромицин (реже другие макролиды)	Менее 4 случаев на 100 000 назначений	Смешанный (холестатический гепатит); эозинофилия	В течение 10–20 дней от начала терапии	В течение 8 недель после прекращения лечения; иногда затяжное течение	Сопутствующие хронические заболевания
Телитромицин	Уточняется	Холестатический, гепатоцеллюлярный; описан случай цирроза печени (при длительном курсе)	В течение нескольких дней после начала терапии (медиана 10 дней)	Различное; у значительного числа пациентов развиваются тяжелые повреждения печени; возможен летальный исход	Мужской пол
Ципрофлоксацин Левифлоксацин	Единичные случаи	Гепатоцеллюлярный, холестатический	От нескольких дней до нескольких недель после начала терапии	В течение нескольких недель	Длительный прием
Моксифлоксацин	Единичные случаи	Гепатоцеллюлярный, холестатический	3–10 дней после начала терапии, редко – до 30 дней после отмены	В течение нескольких недель; единичные летальные исходы	Длительный прием
Тровафлоксацин	Уточняется	Гепатоцеллюлярный, иногда с массивными некрозами	Вариабелен; иногда быстрое развитие – в течение 2 дней после начала терапии	В течение нескольких недель; возможен летальный исход	Повторное применение
Сульфасалазин	1 случай на 1000 назначений	Холестатический или смешанный	В течение первых 4 недель терапии	В течение нескольких недель; описаны тяжелые случаи, в т. ч. ФПН	Повторное применение
Триметоприм/сульфаметоксазол	Менее 2 случаев на 10 000 назначений	Холестатический или смешанный тип	От нескольких дней до нескольких недель после начала терапии	В течение нескольких недель после отмены	Женский пол, возраст старше 75 лет, ВИЧ-инфицирование

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
Сульфадиметоксин	Редко	Гепатоцеллюлярный, гранулематозный	Вариабелен; при приеме 2 г и более возможно быстрое развитие	В течение нескольких недель после отмены	Повторное применение
Сульфадоксин + пириметамин	Редко	Гранулематозный гепатит	От нескольких дней до нескольких недель после начала терапии	В течение нескольких недель после отмены	Женский пол, возраст старше 65 лет
Тетрациклин	1 случай на 18 млн суточных доз	Микровезикулярный стеатоз (при внутривенном введении); холестатический (при пероральном приеме)	Длительный латентный период при пероральном приеме	Вариабельно; описаны случаи прогрессирующей дуктопении	Женский пол, беременность, большая ( $\geq 1,5$ г в день) внутривенная доза, заболевания почек
Доксициклин	Редко (реже, чем тетрациклин)	Холестатический	Длительный латентный период	В течение нескольких недель после отмены	Женский пол
Миноциклин	Редко	Микровезикулярный стеатоз; гепатит, в т. ч. аутоиммунный	Длительный латентный период	Чаще в течение нескольких дней после отмены; описаны случаи аутоиммунного гепатита и летальные исходы	Женский пол

тонита, в то время как для лечения последнего в качестве средства первой линии назначаются цефалоспорины.

У больных циррозом печени, в том числе с наличием асцита, не выявлено значительных отклонений в сывороточной концентрации ципрофлоксацина по сравнению со здоровыми [37]. Показано, что концентрация офлоксацина в асцитической жидкости также быстро достигает терапевтического уровня и практически не зависит от функции почек [38]. Вместе с тем фторхинолоны у пациентов с циррозом могут увеличивать интервал QT вследствие сниженной активности фермента CYP3A4. Сходный эффект наблюдается после наложения трансъюгулярного портосистемного внутрипеченочного шунта [39].

Период полувыведения тетрациклина также удлиняется, что коррелирует с его дозозависимой гепатотоксичностью. Аналогичная ситуация с макролидами и хлорамфениколом, что послужило основанием для рекомендации избегать назначения этих препаратов при циррозе [40, 41].

Бета-лактамы антибиотики можно применять при условии регулярного контроля содержания лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы, что связано с повышенным риском лейкопении и, соответственно, бактериальных осложнений [40].

Аминогликозиды и ванкомицин, как правило, противопоказаны из-за риска появления или ухудшения почечной дисфункции [40].

В табл. 2 суммированы данные по антибактериальным средствам, противопоказанным при циррозе или требующим особого контроля в процессе применения.

### Диагностика

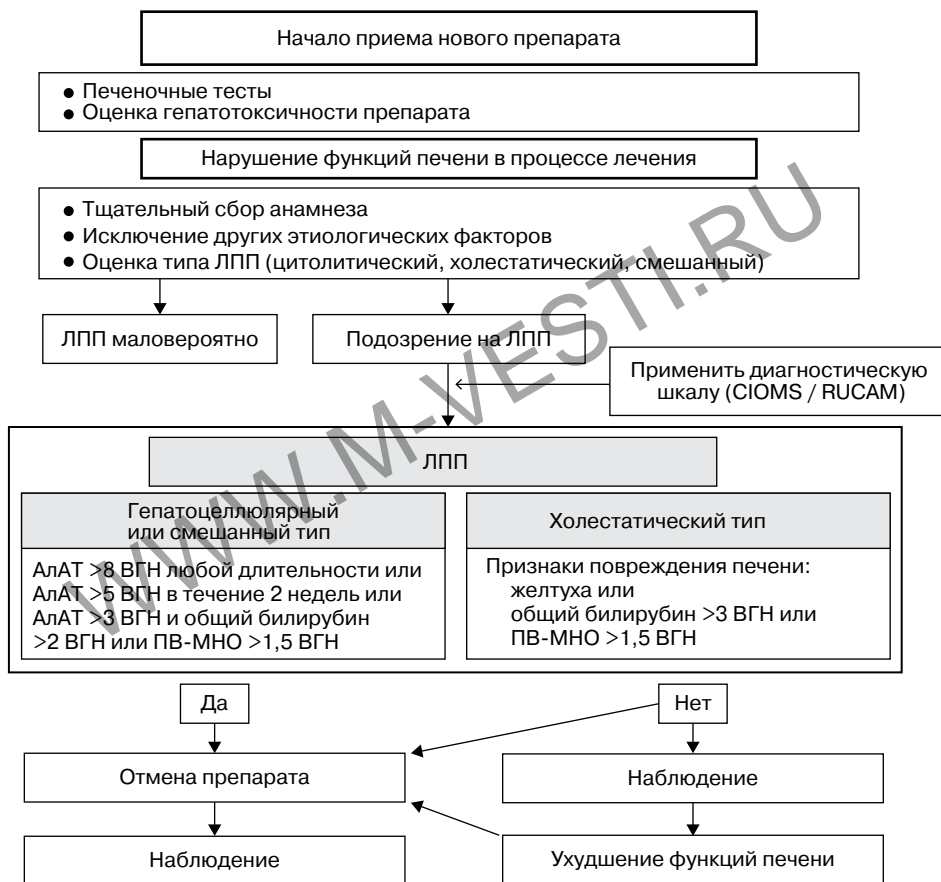
Как и для многих других случаев гепатотоксичности, антибиотик-ассоциированное ЛПП бывает трудно диагностировать ввиду полиморфной клинической картины и часто отсроченной реакции. Так, признаки поражения печени могут проявиться через 6–7 недель и более после окончания приема препарата.

Для клинической практики рекомендуется нижеследующий алгоритм установления диагноза ЛПП [3]:

- тщательный сбор анамнеза — выявление принимаемых (или принимавшихся в предшествующие 3 месяца) лекарств, их дозировок и длительности приема; выясняется возможность их приема пациентом в прошлом;
- изучение временной связи выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом препарата;

Таблица 2. Антибактериальные препараты, не рекомендованные или применяемые с осторожностью при циррозе печени [41]

Препараты	Основание
Макролиды	Удлинение интервала QT на ЭКГ
Бета-лактамы	Лейкопения
Аминогликозиды	Нарушение функции почек
Ванкомицин	Нарушение функции почек
Нитрофурантоин (длительный курс)	Риск развития аутоиммунного гепатита
Тетрациклины	Риск ФПН



Клинические рекомендации по ведению пациентов с лекарственными поражениями печени [10].

- оценка связи динамики выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с отменой соответствующего лекарства;
- в отдельных случаях — оценка клинических и лабораторных параметров после повторного приема препарата;
- в случаях трудного дифференциального диагноза — гистологическое исследование печеночного биоптата.

### Принципы лечения

Наиболее эффективно этиотропное лечение, подразумевающее отмену препарата, вызвавшего развитие ЛПП. Вместе с тем необходима оценка соотношения «польза–вред» при прекращении назначенной терапии. Абсолютными показаниями к отмене «этиологического» препарата являются признаки печеночной недостаточности, такие как повышение сывороточного уровня общего и прямого билирубина и увеличение международного



нормализованного соотношения (удлинение протромбинового времени, снижение протромбинового индекса). Некоторые авторы рекомендуют прекращение терапии также при уровне АлАТ >8 ВГН [3, 10]. Алгоритм ведения пациента с ЛПП представлен на рисунке.

При гепатоцеллюлярном варианте ЛПП в большинстве случаев отмена «этиологического» препарата приводит к спонтанной нормализации активности трансаминаз в течение нескольких недель. Разрешение в более поздние сроки, либо нарастание активности трансаминаз после прекращения приема препарата при данном типе ЛПП встречаются редко. При холестатическом и смешанном варианте улучшение наступает, как правило, в период от нескольких недель до нескольких месяцев после прекращения терапии [3]. Следует учитывать отмеченную выше возможность прогрессирующего течения холестатического гепатита с развитием прогрессирующей дуктопении и цирроза печени [2, 6, 27, 34, 36].

Краткосрочное назначение преднизолона в дозе 30–40 мг в сутки может быть эффективно при ЛПП

с признаками системной гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия), а также лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита [28, 36]. В остальных случаях применение кортикостероидов признано неоправданным.

Среди препаратов метаболического («гепатопротективного») действия, способствующих улучшению биохимических показателей, наибольшая доказательная база имеется для адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты, однако их эффективность продемонстрирована в основном при ЛПП, обусловленных противоопухолевыми средствами [8].

Анионообменные смолы (холестирамин, коlestипол), образующие при поступлении в тонкую кишку невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, при холестатическом типе ЛПП уменьшают интенсивность кожного зуда и желтухи. Необходимо выдерживать временной интервал не менее 2 часов до или 4–6 часов после приема других препаратов. Длительный прием нежелателен из-за риска развития нарушения всасывания жирорастворимых витаминов [3].

## Литература

1. Lewis J.H., Kleiner D.E. Hepatic injury due to drugs, herbal compounds, chemicals and toxins. In: Burt A. D., Portmann B. C., Ferrell L. D., editors. *MacSween's pathology of the liver*. 6th edition. Edinburgh (United Kingdom): Churchill Livingstone Elsevier; 2012:645-760.
2. Teschke R., Wolff A., Frenzel C., et al. Drug and herb induced liver injury: council for international organizations of medical sciences scale for causality assessment. *World J Hepatol* 2014; 6:17-32.
3. Zimmerman H.J. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
4. Andrade R.J., Tulkens P. M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1431-46.
5. Stine J.G., Lewis J.H. Hepatotoxicity of antibiotics. A review and update for the clinician. *Clin Liver Dis* 2013; 17:609-42.
6. Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol* 2015; 89:327-34.
7. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135:1924-34.
8. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени. *РМЖ* 2012; 3:107-11.
9. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42:481-9.
10. Kazuto T., Yukihiro S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14:6774-85.
11. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N., et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49:2001-9.
12. Stirnimann G., Kessebohm K., Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly* 2010; 140:130-8.
13. Lucena M.I., Molokhia M., Shen Y., et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; 141:338-47.
14. Cosgrove B., Alexopoulos L., Hang T. Cytokine-associated drug toxicity in human hepatocytes is associated with signaling network dysregulation. *Mol Biosyst* 2010; 6:1195-206.
15. Bell L., Vuppalanchi R., Watkins P. Serum proteomic profiling in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:600-12.
16. Spiers K.M., Zervos M.J. Telithromycin. *Expert Rev Antiinfect Ther* 2004; 2:685-93.
17. Derby L. E., Jick H., Henry D. A., et al. Cholestatic hepatitis associated with flucloxacillin. *Med J Aust* 1993; 158:596-600.
18. Sweet J.M., Jones M.P. Intrahepatic cholestasis due to ticarcillin-clavulanate. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:675-6.

19. Mari J.Y., Guy C., Beyens M.N., et al. Delayed drug-induced hepatic injury. Evoking the role of amoxicillin-clavulanic acid combination. *Therapie* 2000; 55: 699-704.
20. Bickford C.L., Spencer A.P. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1389-95.
21. Cheung O., Chopra K., Yu T., et al. Gatifloxacin-induced hepatotoxicity and acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 2004; 140:73-4.
22. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12:186-226.
23. Lazarczyk D.A., Goldstein N.S., Gordon S.C. Trovafloxacin hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 2001; 46:925-6.
24. Zaman F., Ye G., Abreo K.D., et al. Successful orthotopic liver transplantation after trimethoprim-sulfamethoxazole associated fulminant liver failure. *Clin Transplant* 2003; 17:461-4.
25. van der Ven A.J., Vree T.B., Koopmans P.P., et al. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV infection: a reappraisal of the glutathione-hydroxylamine hypothesis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(Suppl B):55-60.
26. Sheen Y.S., Chu C.Y., Wang S.H., et al. Dapsone hypersensitivity syndrome in nonleprosy patients: a retrospective study of its incidence in a tertiary referral center in Taiwan. *J Dermatolog Treat* 2009; 20:340-3.
27. Hunt C.M., Washington K. Tetracycline-induced bile duct paucity and prolonged cholestasis. *Gastroenterology* 1994; 107:1844-7.
28. Czaja A.J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:958-76.
29. Mohi-ud-din R., Lewis J.H. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004; 8:95-132.
30. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клин мед* 2012; 3:23-30.
31. Fox J.C., Szykowski R.S., Sanderson S.O., et al. Progressive cholestatic liver disease associated with clarithromycin treatment. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:676-80.
32. Martinez M.A., Vuppalachchi R., Fontana R. J., et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 14:1542-65.
33. Haber I., Hubens H. Cholestatic jaundice after triacetyloleandomycin and oral contraceptives. The diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase. *Acta Gastroenterol Belg* 1980; 43:475-82.
34. Brinker A.D., Wassel R.T., Lyndly J., et al. Telithromycin-associated hepatotoxicity: clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. *Hepatology* 2009; 49:250-7.
35. Sakaan S.A., Twilla J.D., Usery J.B., et al. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity: a rare yet serious complication. *South Med J* 2014; 107:107-13.
36. Koulaouzidis A., Bhat S., Moschos J., et al. Nitrofurantoin-induced lung- and hepatotoxicity. *Ann Hepatol* 2007; 6:119-21.
37. Dixit R.K., Satapathy S.K., Kumar R., et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with liver cirrhosis. *Indian J Gastroenterol* 2002; 21:62-3.
38. Sambatakou H., Giamarellos-Bourboulis E.J., Galanakis N., et al. Pharmacokinetics of fluoroquinolones in uncompensated cirrhosis: the significance of penetration in the ascetic fluid. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18:441-4.
39. Vuppalachchi R., Juluri R., Ghabril M., et al. Drug-induced QT prolongation in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:638-42.
40. Amarapurkar D.N. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011; 2011:1-5.
41. Stine J.G., Lewis J.H. Review article: use of medications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:1132-56.

## Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации\*

Р.С. Козлов<sup>1</sup>, М.В. Сухорукова<sup>1</sup>, С.В. Сидоренко<sup>2</sup>, М.В. Эйдельштейн<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Склеенова<sup>1</sup>, Н.В. Иванчик<sup>1</sup>, А.В. Микотина<sup>1</sup>, В.В. Гостев<sup>2</sup>, И.В. Лазарева<sup>2</sup>,  
О.С. Калиногорская<sup>2</sup>, М.О. Волкова<sup>2</sup>, А.В. Дехнич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

**Цель.** Определить *in vitro* активность цефтаролина и других клинически применяемых антимикробных препаратов в отношении ключевых бактериальных возбудителей инфекций человека в различных регионах РФ.

**Материал и методы.** В исследование было включено 2778 бактерий, выделенных из клинического материала, полученного от госпитализированных пациентов (взрослых и детей) в 36 городах Российской Федерации с 2008 по 2012 гг. Среди протестированных изолятов: 1000 — *Staphylococcus aureus* (включая 612 MRSA), 954 — *Streptococcus pneumoniae*, 338 — бета-гемолитические стрептококки, 85 — *Haemophilus influenzae*, 401 — представители *Enterobacteriaceae*, в основном ESBL-отрицательные штаммы *E.coli* ( $n=259$ ) и *K. pneumoniae* ( $n=50$ ); остальные 88 штаммов были представлены *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Proteus* spp. и *Serratia* spp. Идентификация всех штаммов проводилась с использованием Microflex LT MALDI Biotyper System. Минимальные подавля-

ющие концентрации (МПК) антимикробных препаратов определялись в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) методом серийных разведений.

**Результаты.** К цефтаролину были чувствительны 89,7% протестированных штаммов *S. aureus* (100% — среди MSSA, 83,2% — среди MRSA), 100% — бета-гемолитических стрептококков, 99,5% — *S. pneumoniae*, 75,8% — *Enterobacteriaceae* и 98,8% — *H. influenzae*.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую *in vitro* активность цефтаролина в отношении ключевых бактериальных возбудителей. В этой связи цефтаролин может быть рекомендован в качестве препарата выбора в терапии внебольничной пневмонии и инфекций кожи и мягких тканей на территории РФ.

**Ключевые слова:** цефтаролин, цефалоспорины, чувствительность, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*.

Контактный адрес:  
Роман Сергеевич Козлов  
Эл. почта: roman.s.kozlov@antibiotic.ru

\* Исследование NCT01700842 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))

## **In vitro Ceftaroline Activity against Major Bacterial Pathogens in Russia: Results of Multicenter Study\***

R.S. Kozlov<sup>1</sup>, M.V. Sukhorukova<sup>1</sup>, S.V. Sidorenko<sup>2</sup>, M.V. Edelstein<sup>1</sup>, E.Yu. Skleenova<sup>1</sup>, N.V. Ivanchik<sup>1</sup>, A.V. Mikotina<sup>1</sup>, V.V. Gostev<sup>2</sup>, I.V. Lazareva<sup>2</sup>, O.S. Kalinogorskaya<sup>2</sup>, M.O. Volkova<sup>2</sup>, A.V. Dekhnich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

**Background.** Ceftaroline is a new broad-spectrum cephalosporin with *in vitro* activity against Gram-positive pathogens, including MRSA, and common Gram-negative pathogens. It is approved for the treatment of acute complicated bacterial skin and skin-structure infections (SSSIs) and community-acquired bacterial pneumonia.

**Objective.** To determine *in vitro* activity of ceftaroline and other clinically available antimicrobials against major bacterial pathogens from different regions of Russian Federation.

**Materials and Methods.** A total of 2778 consecutive, non-duplicate isolates were collected during multicentre microbiological *in vitro* study from 36 geographically distinct cities of Russia during 2008–2012. Only isolates considered to be clinically significant by microbiologist or clinical practice specialist were included in the study. Among tested strains 1000 were *Staphylococcus aureus* (including 612 MRSA), 954 — *Streptococcus pneumoniae*, 338 — beta-hemolytic streptococci, 85 — *Haemophilus influenzae*, 401 — *Enterobacteriaceae*, mainly ESBL-negative strains of *E.coli* ( $n=259$ ) and *K. pneumoniae* ( $n=50$ ); the remaining 88 strains were represented by *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Proteus* spp., *Serratia*

spp. All the isolates were subsequently confirmed using Microflex LT MALDI Biotyper System. The isolates were stored in glycerol-supplemented tryptic soy broth (TSB) at  $-70^{\circ}\text{C}$  until analysis. *Minimum inhibitory concentrations* (MICs) of antimicrobials were determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) broth microdilution method.

**Results.** Overall susceptibility rates to ceftaroline were 89,7% for *S. aureus* (100% for MSSA and 83,2% for MRSA — when using EUCAST or CLSI breakpoints; 0% for MSSA and 0,8% MRSA — when using PK/PD suggested breakpoint of  $\leq 2$  mg/l for susceptible strains), 100% for beta-hemolytic streptococci, 99,5% for *S. pneumoniae*, 75,8% for *Enterobacteriaceae* (resistant strains were mainly non-*E.coli* and non-*K. pneumoniae* AmpC-producing isolates), 98,8% — for *H. influenzae*.

**Conclusion.** The results of the study demonstrate that ceftaroline has high *in vitro* activity against key bacterial pathogens and could be considered as an option for the therapy of community-acquired bacterial pneumonia and SSSIs in Russia.

**Key words:** ceftaroline, cephalosporins, susceptibility, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*.

\* Study NCT01700842

## **Введение**

Новый представитель цефалоспоринов V поколения цефтаролин обладает природной активностью в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактериальных возбудителей инфекций человека, включая некоторые «проблемные» с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмы, в том числе резистентные к метициллину штаммы *Staphylococcus aureus* и резистентные к пенициллину штаммы *Streptococcus pneumoniae* [1]. Как и другие  $\beta$ -лактамы, цефтаролин ингибирует транспептидазную активность *пенициллинсвязывающих белков* (ПСБ), в результате чего нарушается последний этап биосинтеза клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий [2]. Кроме того, в отличие от других  $\beta$ -лактамов, цефтаролин характеризуется высокой аффинностью к ПСБ2а у *S. aureus* и к ПСБ2х у *S. pneumoniae*, что обуслав-

ливает активность препарата в отношении *метициллинорезистентных штаммов S. aureus* (MRSA) и резистентных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* (PRP) соответственно [2–4].

Цефтаролин активен в отношении грамотрицательных бактерий, в числе которых большинство представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а также такие типичные возбудители респираторных инфекций как *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. При этом цефтаролин не активен в отношении продуцентов  $\beta$ -лактамаз *расширенного спектра* (ESBL), гиперпродуцентов AmpC  $\beta$ -лактамаз и продуцентов карбапенемаз. Препарат малоактивен в отношении большинства штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных неферментирующих бактерий [3–5].

**Целью** данного исследования явилось изучение активности цефтаролина в сравнении с другими часто используемыми антимикробными препаратами в отношении выделенных в различных реги-

онах Российской Федерации клинических изолятов *S. aureus* (включая MRSA), *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, представителей других видов рода *Streptococcus*, *H. influenzae*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, не продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра.

**Материал и методы**

**Источники бактериальных изолятов.** В исследование было включено 2778 изолятов бактерий, выделенных из клинического материала, полученного от госпитализированных пациентов (взрослых и детей) в 36 городах Российской Федерации в 2008–2012 гг.

Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводились в локальных клинических микробиологических лабораториях центров – участников исследования. Распределение исследованных изолятов в соответствии с источниками их выделения и локализацией инфекции представлено в табл. 1. Окончательная видовая идентификация изолятов и определение их чувствительности к цефтаролину и другим антимикробным препаратам проводились в центральных лабораториях: НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ, Смоленск) и ФГБУ «НИИ детских инфекций» (НИИДИ, Санкт-Петербург).

**Видовая идентификация и хранение изолятов.** Все исследованные изоляты были идентифицированы до вида методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – *временной масс-спектрометрии* (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использовались рекомендуемые значения «Score» ≥2,2. Для

видовой идентификации изолятов *S. pneumoniae* дополнительно использовался тест чувствительности к оптохину (Becton Dickinson, США). До проведения анализа изоляты хранили при температуре –70 °С в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина.

**Определение чувствительности к антимикробным препаратам.** Определение чувствительности *S. aureus* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* проводили методом разведений в агаре Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания; Becton Dickinson and Company, Франция), *Streptococcus* spp. – методом последовательных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания) с добавлением 5% лизированной лошадиной крови; *H. influenzae* – методом последовательных разведений в бульоне Haemophilus Test Medium (HTM) (Becton Dickinson and Company, Франция) в соответствии с требованиями стандартов ISO 20776-1:2006 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [6, 7]. Интерпретация результатов определения чувствительности проводилась на основании пограничных значений *минимальных подавляющих концентраций* (МПК), установленных Институтом по клиническому и лабораторному стандартам США (CLSI, 2014) [8]. Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Haemophilus influenzae* ATCC 49247.

Для оценки продукции ESBL у энтеробактерий проводили параллельное определение МПК оксиминоцефалоспоринов (цефотаксима, цефтазидима и цефепима) и их комбинаций с клавулановой кислотой в фиксированной концентрации 4 мг/л. При наличии ≥8-кратного снижения МПК одного или

Таблица 1. Распределение изолятов в соответствии с источниками выделения и локализацией инфекции

Локализация инфекции	<i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i>				
	количество изолятов, %				
Нижние дыхательные пути	73,74	–	74,12	11,5	18,07
Верхние дыхательные пути	10,46	–	18,82	1,5	0,11
Сердце и сосуды	0,1	–	–	3	12,23
Мочевые пути	0,1	–	–	69,75	1,23
Кожа и мягкие ткани	0,1	97,34	–	11,75	55,67
Кости и суставы	0,1	2,66	–	–	4,83
Центральная нервная система	0,94	–	–	–	1,35
Другие источники	1,57	–	7,06	2,5	2,47
Носительство (верхние дыхательные пути)	12,87	–	–	–	4,04

более из указанных ЦС в присутствии клавулановой кислоты результат теста оценивали как положительный [9]. В случаях, если значения МПК хотя бы одного из оксиминоцефалоспоринов составляли 1 –  $\geq 256$  мг/л и снижались менее, чем в 8 раз при добавлении клавуланата, для выявления возможной продукции ESBL дополнительно использовали метод двойных дисков [10]. Изоляты, продуцирующие ESBL, в исследование не включались.

**Результаты исследования**

Результаты определения чувствительности (распределение МПК, МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub>, % штаммов по категориям чувствительности) исследованных изолятов к цефтаролину и другим АМП представлены в табл. 2–8.

**Staphylococcus aureus.** Цефтаролин продемонстрировал активность в отношении 89,7% включенных в исследование изолятов *S. aureus*. Максимальная МПК цефтаролина – 4 мг/л – была обнаружена у 5 (0,5%) изолятов; МПК, равная 2 мг/л – у 98 (9,8%) изолятов (см. табл. 2). Все нечувствительные к цефтаролину изоляты *S. aureus* (n=103, 10,3%) были метициллинорезистентными (см. табл. 3). В исследованной популяции метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* (MSSA) значение МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> цефтаролина были равны 0,5 мг/л (см. табл. 4); в популяции MRSA значение МПК<sub>50</sub> цефтаролина оказалось на одно разведение выше – 1 мг/л, значение МПК<sub>90</sub> было равным 2 мг/л. Активность цефтаролина в отношении MRSA была сравнима с активностью ванкомицина, линезолида и триметоприма/сульфаметоксазола (МПК<sub>90</sub> – 2 мг/л для всех 3 препаратов) и значительно выше активности фторхинолонов, аминогликозидов, макролидов и линкозамидов. У 3 изолятов MRSA значение МПК ванкомицина было равно 4 мг/л (умеренно резистентные). Все умеренно резистентные к ванкомицину изоляты были чувствительны к цефтаролину (МПК 1 мг/л) и линезолиду.

**Streptococcus pneumoniae.** Чувствительность к цефтаролину выявлена у 99,5% изолятов *S. pneumoniae*, включенных в исследование ЦЕРБЕРУС. Цефтаролин продемонстрировал наиболее высокую активность из всех изученных в рамках исследования  $\beta$ -лактамных антибиотиков: МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> цефтаролина в отношении представителей данного вида составляла 0,125 и 1 мг/л соответственно по сравнению с аналогичными показателями для пенициллина и амоксициллина – 0,5 и 8 мг/л соответственно, для цефтриаксона – 0,25 и 4 мг/л соответственно (см. табл. 5).

В ходе исследования было обнаружено 5 изолятов *S. pneumoniae*, нечувствительных к цефтаролину

Таблица 2. Чувствительность изолятов *S. aureus* (n=1000) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										Категории чувствительности*				МПК, мг/л				
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
	% изолятов										% изолятов								
Ванкомицин	–	–	0,1	3,0	11,7	73,6	11,3	0,3	0	0	0	0	0	–	99,7	0,3	0	1	2
Гентамицин	–	–	0,7	9,5	32,0	3,4	0,1	0	0,1	1,6	9,5	8,6	34,2	46,0	0	0	54,0	64	256
Клиндамицин	–	47,1	17,3	1,1	0,1	0	0,1	0	0	0	0	34,3	–	65,6	0,1	34,3	0,125	128	
Линезолид	0,2	0	0	1,1	2,3	53,1	37,2	6,1	0	0	–	–	–	100,0	–	0	1	2	
Оксациллин	–	–	3,6	14,9	17,4	2,3	0,6	0,5	1,6	3,1	8,7	9,0	5,5	32,8	38,8	–	61,2	32	256
Тетрациклин	–	–	16,0	24,7	15,8	3,8	0,6	0	0,8	3,1	11,6	18,5	5,1	–	60,9	0,8	38,3	0,5	64
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19)**	16,7	57,0	8,1	8,3	1,0	2,0	3,5	2,1	0,2	1,1	–	–	–	–	96,6	–	3,4	0,06	0,25
Цефтаролин	–	0,6	4,8	22,2	35,2	26,9	9,8	0,5	0	–	–	–	–	–	89,7	9,8	0,5	0,5	2
Ципрофлоксацин	–	–	–	5,8	22,2	8,5	3,1	1,8	2,4	9,3	19,6	15,9	7,8	3,6	36,5	3,1	60,4	16	128
Эритромицин	–	–	23,1	29,2	2,1	1,8	1,1	1,7	1,1	0,8	2,7	0,4	0,3	35,7	54,4	4,6	41,0	0,25	256

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4:

\* Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность;

\*\* – указанные значения МПК соответствуют концентрации триметоприма.

Таблица 3. Чувствительность изолятов MRSA (n=612) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л											Категории чувствительности*						МПК, мг/л		
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р		МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
	% изолятов											% изолятов								
Ванкомицин	-	-	0,2	2,3	9,2	69,6	18,3	0,5	0	0	0	0	0	-	99,5	0,5	0	1	2	
Гентамицин	-	-	0,7	2,8	9,2	1,6	0,2	0,2	0	0,2	2,3	14,7	13,4	54,9	14,5	0	85,5	256	256	
Клиндамицин	-	30,6	13,4	1,6	0,2	0	0,2	0	0	0	0	0	54,1	-	45,8	0,2	54,1	128	128	
Линезолид	0,3	0	0	1,0	3,6	46,1	41,5	7,5	0	0	0	-	-	-	100,0	-	0	1	2	
Оксациллин	-	-	0	0	0	0	0	0,8	2,6	5,1	14,2	14,7	9,0	53,6	0	-	100,0	256	256	
Тетрациклин	-	-	21,9	9,0	8,3	1,6	1,0	1,0	4,7	16,5	28,4	7,5	-	-	41,8	1,0	57,2	32	64	
Триметоприм/сульфа-метоксазол (1:19) <sup>***</sup>	21,9	39,4	9,5	13,1	1,6	3,3	5,7	3,4	0,3	1,8	-	-	-	-	94,4	-	5,6	0,06	2	
Цефтаролин	-	0,5	2,8	17,0	20,8	42,2	16,0	0,8	-	0	0	0	0	-	83,2	16,0	0,8	1	2	
Ципрофлоксацин	-	-	-	1,5	0,7	1,1	1,3	4,8	3,1	14,5	31,9	25,7	12,7	5,7	3,3	1,3	95,4	32	128	
Эритромицин	-	-	18,8	11,4	2,3	2,6	1,8	2,5	1,5	1,0	3,3	0,5	0,5	53,9	32,5	6,9	60,6	256	256	

Примечание. См. табл. 2.

Таблица 4. Чувствительность изолятов MSSA (n=388) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л											Категории чувствительности*						МПК, мг/л		
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р		МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
	% изолятов											% изолятов								
Ванкомицин	-	-	-	4,1	15,7	79,9	0,3	0	0	0	0	0	0	-	100,0	0	0	1	1	
Гентамицин	-	-	0,8	20,1	68,0	6,2	0,5	0	0	0	0,5	1,3	1,0	1,5	95,6	0	4,4	0,5	1	
Клиндамицин	-	73,2	23,5	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	3,1	-	96,9	0	3,1	0,06	0,125	
Линезолид	0	0	0	1,3	0,3	64,2	30,4	3,9	0	0	0	-	-	-	100,0	-	0	1	2	
Оксациллин	-	-	9,3	38,4	44,8	5,9	1,5	-	-	-	-	-	-	-	100,0	-	0	0,5	0,5	
Тетрациклин	-	-	6,7	49,5	27,6	7,2	0	0	0,5	0,5	3,9	2,8	1,3	-	91,0	0,5	8,5	0,25	1	
Триметоприм/сульфа-метоксазол (1:19) <sup>***</sup>	8,5	84,8	5,9	0,8	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	100,0	0	0	0,06	0,06	
Цефтаролин	-	0,8	8,0	30,4	58,0	2,8	0	0	0	-	-	-	-	-	100,0	0	0	0,5	0,5	
Ципрофлоксацин	-	-	-	12,6	56,2	20,1	5,9	1,8	1,3	1,0	0,3	0,5	0	0,3	88,9	5,9	5,2	0,5	2	
Эритромицин	-	-	29,9	57,2	1,8	0,5	0	0,5	0,5	1,8	1,8	0,3	0	7,0	88,9	1,0	10,1	0,25	8	

Примечание. См. табл. 2.

Таблица 5. Чувствительность изолятов *S. pneumoniae* (n=954) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л													Категории чувствительности*				МПК, мг/л			
	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч		УР	Р	
	% изолятов																				
Амоксициллин	-	-	79,9	4,2	4,3	1,0	2,7	3,8	1,8	1,7	0,6	0	0	0	0	-	97,7	1,7	0,6	0,03	0,5
Ванкомицин**	-	-	1,4	2,8	15,2	45,2	30,6	4,3	0,5	0	0	0	0	0	-	-	99,5	-	-	0,25	0,5
Клиндамицин	-	-	78,4	9,9	2,2	0,4	0	0,2	0,3	0,5	0,2	0,3	0,8	3,4	3,2	-	91,0	0	9,0	0,03	0,125
Левовфлоксацин	-	-	-	1,3	3,5	16,7	50,6	26,2	1,8	0	0	0	0	0	-	-	100,0	0	0	0,5	1
Линезолид**	-	-	-	-	4,4	21,7	51,4	17,7	4,8	0	0	0	0	0	-	-	100,0	-	-	0,5	1
Моксифлоксацин	-	1,3	15,6	45,8	31,7	5,3	0,3	0	0	0	0	0	0	0	-	-	100,0	0	0	0,06	0,125
Пенициллин	-	-	72,0	8,2	4,6	3,0	2,7	3,0	2,6	2,7	0,9	0,1	0	0	-	-	96,2	2,7	1,0	0,03	0,5
Тетрациклин	-	-	-	-	37,2	22,9	2,6	2,0	3,1	3,8	6,8	11,6	8,1	1,9	0	0	64,7	3,1	32,2	0,25	16
Хлорамфеникол	-	-	-	-	1,2	1,8	8,2	28,8	33,8	9,4	7,9	6,4	1,5	0,9	0,2	0	83,1	-	16,9	2	8
Цефтаролин**	73,8	9,5	5,0	4,1	3,1	2,7	1,3	0,3	0,1	0,1	0	-	-	-	-	-	99,5	-	-	0,008	0,06
Цефтриаксон	23,1	37,7	17,9	5,8	3,4	3,2	2,3	3,8	1,2	0,6	0,8	0,1	0,1	-	-	-	97,2	1,2	1,7	0,015	0,25
Эритромицин	-	-	77,1	4,1	1,7	1,7	1,2	1,6	1,5	2,3	0,7	1,0	1,2	4,6	1,4	-	84,6	1,2	14,3	0,03	4

Примечание. \* – см. табл. 2; \*\* – пограничные значения для категории УР и Р не установлены CLSI.

Таблица 6. Чувствительность изолятов β-гемолитических стрептококков (n=338) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л													Категории чувствительности*				МПК, мг/л			
	0,004	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	Ч		УР	Р	
	% изолятов																				
Ванкомицин**	-	-	-	0	0	0,7	47,7	51,0	0,7	0	0	0	0	0	0	-	100,0	-	-	0,5	0,5
Клиндамицин	-	-	9,8	84,3	3,8	1,2	0	0,3	0	0,3	0	0	0	0	0,3	0	99,1	0,3	0,6	0,03	0,03
Левовфлоксацин	-	-	-	0	0	4,1	23,1	59,5	12,1	1,2	0	0	0	0	0	-	100,0	0	0	0,5	1
Линезолид**	-	-	-	-	0,3	0,6	14,5	58,9	25,4	0,3	0	0	0	0	0	-	100,0	-	-	0,5	1
Пенициллин**	-	53,8	1,2	43,2	0,3	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	100,0	-	-	0,008	0,03
Тетрациклин	-	-	-	-	-	44,4	1,2	0,3	1,2	3,3	5,3	16,9	24,9	2,7	0	0	47,0	3,3	49,7	4	32
Цефтаролин**	95,8	3,6	0,6	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	100,0	-	-	0,004	0,004
Эритромицин	-	-	28,4	56,5	2,7	2,1	1,8	1,5	2,7	2,4	1,5	0,6	0	0	0	-	91,4	1,5	7,1	0,03	0,25

Примечание. \* и \*\* – см. табл. 5.



Таблица 7. Чувствительность изолятов *H. influenzae* (n=85) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										Категории чувствительности*					МПК, мг/л			
	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	Ч		УР	Р	
	% изолятов										% изолятов						МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	
Азитромицин***	-	-	0	1,2	1,2	8,2	23,5	48,2	15,3	2,4	0	0	0	0	100,0	-	-	1	2
Амоксициллин/клавуланат	-	-	1,2	8,2	21,2	49,4	10,6	3,5	4,7	0	0	0	1,2	-	98,8	-	1,2	0,25	0,5
Ампициллин	-	-	2,4	8,2	44,7	23,5	5,9	3,5	0	0	0	2,4	2,4	7,1	88,2	0	11,8	0,125	16
Тетрациклин	-	-	-	0	2,4	41,2	54,1	0	0	0	2,4	0	0	0	97,6	0	2,4	0,5	0,5
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19)**	-	-	2,4	9,4	21,2	25,9	9,4	3,5	2,4	3,5	2,4	15,3	4,7	-	68,2	5,9	25,9	0,25	16
Хлорамфеникол	-	-	-	0	0	5,9	91,8	0	0	0	2,4	0	-	-	97,6	0	2,4	0,5	0,5
Цефотаксим***	75,3	18,8	3,5	1,2	0	0	0	0	1,2	0	0	0	0	0	100,0	-	-	0,008	0,015
Цефтаролин***	85,9	10,6	2,4	0	0	0	0	0	1,2	-	-	-	-	-	98,8	-	-	0,08	0,015
Ципрофлоксацин***	83,5	16,5	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	100,0	-	-	0,008	0,015

Примечание. \* – см. табл. 2; \*\* – см. табл. 2; \*\*\* – пограничные значения для категории УР и Р не установлены CLSI.

лину в соответствии с действующими критериями интерпретации CLSI с МПК цефтаролина 1 мг/л (n=3), 2 мг/л (n=1) и 4 мг/л (n=1).

**β-Гемолитические стрептококки.** Цефтаролин продемонстрировал чрезвычайно высокую активность в отношении *S. pyogenes* и других β-гемолитических стрептококков. Все включенные в исследование изоляты были чувствительны к цефтаролину, МПК<sub>90</sub> составляла 0,004 мг/л, что на несколько порядков ниже по сравнению с соответствующим показателем для других АМП, в том числе пеницилина (см. табл. 6).

***H. influenzae.*** Доля чувствительных к цефтаролину изолятов *H. influenzae* составила 98,8%, а МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> – 0,03 и 0,06 мг/л соответственно, что сравнимо с аналогичными показателями для цефтриаксона и фторхинолонов (ципрофлоксацин) (см. табл. 7). Выявлен 1 изолят *H. influenzae*, нечувствительный к цефтаролину, значение МПК для которого составило 2 мг/л.

***Enterobacteriaceae.*** Большинство из 401 включенного в исследование изолята представителей семейства *Enterobacteriaceae* составляли ESBL-отрицательные штаммы *E. coli* (n=259) и *K. pneumoniae* (n=50); остальные 88 штаммов были представлены *Citrobacter* spp. (*C. braakii* – 2, *C. farmeri* – 1, *C. freundii* – 4, *C. koseri* – 1), *Enterobacter* spp. (*E. aerogenes* – 2, *E. agglomerans* – 1, *E. asburiae* – 5, *E. cloacae* – 25, *E. sakazakii* – 1), *Klebsiella* spp. (*K. ornithinolytica* – 1, *K. oxytoca* – 6), *Morganella morganii* (3), *Proteus* spp. (*P. mirabilis* – 18, *P. vulgaris* – 1), *Serratia* spp. (*S. liquefaciens* – 1, *S. marcescens* – 20).

В отношении энтеробактерий выявлена вариабельная активность цефтаролина. Доля чувствительных изолятов составила 75,8%, его МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> – 0,125 и 32 мг/л соответственно. Большинство нечувствительных к цефтаролину изолятов относилось к видам микроорганизмов, для которых характерна продукция хромосомных AmpC β-лактамаз; эти штаммы также были нечувствительными к цефтазидиму и/или цефотаксиму (наиболее вероятно вследствие продукции AmpC). В то же время подавляющее большинство штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* (не являвшихся продуцентами AmpC β-лактамаз и ESBL) были чувствительны к цефтаролину и цефалоспорином III–IV поколений.

**Обсуждение результатов**

В данном исследовании проводилась оценка активности цефтаролина в сравнении с другими клинически используемыми антимикробными препаратами в отношении внебольничных и нозокоми-

Таблица 8. Чувствительность изолятов семейства *Enterobacteriaceae* (n=401) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										Категории чувствительности*					МПК, мг/л			
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
	% ИЗОЛЯТОВ										% ИЗОЛЯТОВ								
Амикацин	-	-	-	2,8	2,3	10,3	32,6	33,1	7,0	2,3	1,3	1,5	2,0	5,0	90,2	1,3	8,5	4	16
Амоксициллин/клавуланат	-	-	-	1,0	0,7	2,5	8,0	21,9	24,4	11,5	4,7	3,7	5,2	16,2	58,6	11,5	29,9	8	256
Ампициллин	-	-	-	0	0	1,3	2,5	17,5	14,3	4,0	5,3	7,5	8,3	39,5	35,5	4,0	60,5	64	256
Гентамицин	-	-	1,8	3,5	10,8	49,9	5,8	4,5	4,5	1,5	1,5	3,3	3,0	10,0	76,2	4,5	19,3	1	256
Меропенем	50,4	39,2	4,0	2,2	2,0	1,2	0,2	0,2	0,2	0	0,2	-	-	-	99,0	0,2	0,7	0,03	0,13
Триметоприм/сульфаметоксазол**	-	-	49,4	9,2	4,5	7,7	2,5	1,0	0,5	1,7	23,4	-	-	-	73,3	-	26,7	0,25	32
Цефепим	-	70,7	5,9	2,8	1,3	2,3	1,8	6,1	9,2	0	0	0	0	0	100,0	0	0	0,06	4
Цефотаксим	-	-	69,9	3,8	2,3	4,1	1,3	0,5	2,8	1,3	2,0	1,8	5,1	5,1	80,2	1,3	18,6	0,125	128
Цефтазидим	-	9,5	18,2	36,4	11,0	4,5	3,7	1,5	3,5	3,7	2,0	2,0	3,0	1,0	84,8	3,5	11,7	0,25	16
Цефтаролин	-	25,2	27,7	13,5	9,5	5,5	5,7	0	2,0	0,2	2,5	1,7	1,2	5,2	75,8	5,5	18,7	0,125	32
Ципрофлоксацин	-	-	63,5	3,3	2,6	2,6	1,8	3,3	2,1	4,6	5,4	3,8	6,9	-	72,1	1,8	26,2	0,125	64
Эртапенем	81,0	10,2	3,5	1,5	1,2	0,7	0	0,2	0,5	0	1,0	-	-	-	97,5	0,7	1,7	0,03	0,06

Примечание. \* и \*\* — см. табл. 2.

альных штаммов наиболее важных бактериальных возбудителей инфекций человека, выделенных в различных регионах РФ.

В целом, цефтаролин был одним из наиболее активных антимикробных препаратов в отношении двух наиболее частых возбудителей внебольничных респираторных инфекций — *S. pneumoniae* и *H. influenzae*: 99,5 и 98,8% протестированных штаммов были чувствительны к данному препарату. Несмотря на то что для пенициллинорезистентных штаммов пневмококков отмечались более высокие значения МПК цефтаролина, для большинства из них значения МПК оставались в диапазоне чувствительности к данному препарату. Значения МПК<sub>90</sub> цефтаролина для *S. pneumoniae* были в 2 раза ниже значений МПК<sub>90</sub> моксифлоксацина, в 4 раза — цефтриаксона, в 8 раз — пенициллина, в 16 раз — левофлоксацина и линезолида. В отношении *H. influenzae* значения МПК<sub>90</sub> цефтаролина были такими же, как у цефотаксима и ципрофлоксацина, а по сравнению с амоксициллином/клавуланатом и ампициллином — в 30 и 1000 раз ниже соответственно. В сопоставимом по дизайну исследовании, проведенном в 2013 г. в США, все протестированные штаммы *S. pneumoniae* и *H. influenzae* были чувствительны к цефтаролину, а соотношение значений МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> цефтаролина и препаратов сравнения были сопоставимы с результатами, полученными в нашем исследовании [11, 12].

Как в нашем исследовании, так и опубликованных ранее зарубежных работах цефтаролин был высокоактивен в отношении такого важного возбудителя инфекций кожи и мягких тканей, как *S. pyogenes*, все штаммы которого были чувствительны к препарату при МПК<sub>50/90</sub> 0,004 мг/л.

При тестировании *S. aureus* значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> цефтаролина составили 0,5 и 2 мг/л соответственно. По значениям МПК<sub>50/90</sub> активность цефтаролина в отношении MRSA была эквивалентной таковой ванкомицина и линезолида, а в отношении MSSA — выше в 2–4 раза. В целом, схожие результаты были получены в многоцентровых международных исследованиях [11–13].

Чувствительными, умеренно резистентными и резистентными к препарату были 89,7, 9,8 и 0,5% штаммов *S. aureus* соответственно. При этом отмечались различия

Таблица 9. Чувствительность изолятов *Acinetobacter* spp. (n=231) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л													Категории чувствительности*				МПК, мг/л	
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
	% изолятов													% изолятов					
Амикацин	-	-	-	0	1,7	2,2	6,1	6,1	1,3	3,5	5,2	10,8	12,6	50,6	20,8	5,2	74,0	256	256
Гентамицин	-	-	-	2,2	2,2	5,7	4,3	4,3	2,2	3,9	6,1	12,2	14,8	42,2	18,7	2,2	79,1	128	256
Имипенем	-	2,2	0	0,4	2,6	1,7	4,3	6,1	15,6	8,2	19,5	4,3	35,1	-	17,3	15,6	67,1	32	128
Меропенем	-	1,3	2,6	3,0	6,5	16,5	6,1	16,5	7,8	5,6	34,2	-	-	-	52,4	7,8	39,8	4	32
Триметоприм/сульфаметоксазол	-	-	3,5	8,7	1,7	4,3	9,1	11,3	13,9	25,5	22,1	-	-	-	27,3	0	72,7	8	32
Цефепим	-	-	-	0,4	0,4	2,2	2,2	4,8	2,6	10,0	11,3	20,3	4,8	41,1	12,6	10,0	77,5	64	256
Цефтаролин***	0	0	1,3	0	0	0,4	7,8	3,9	0,4	0	1,3	4,3	14,7	65,8	-	-	-	256	256
Ципрофлоксацин	2,6	0	2,6	3,5	0,4	0,9	1,3	0,9	4,3	4,8	7,8	16,9	54,1	-	10,0	1,3	88,7	128	128

Примечание. \*, \*\*, \*\*\* – см. табл. 7.

в чувствительности между MSSA и MRSA изолятами *S. aureus*. Так, все штаммы MSSA были чувствительны к цефтаролину при значениях МПК<sub>50/90</sub> 0,5 мг/л. В то же время 16 и 0,8% изолятов MRSA были умеренно устойчивы и резистентны к цефтаролину соответственно. Максимальное значение МПК для MRSA (1 штамм) составило 4 мг/л. В целом, значения МПК цефтаролина были в 2–4 раза выше для MRSA в сравнении с MSSA. Однако при этом необходимо пояснить, что вышеуказанные цифры по частоте устойчивости к цефтаролину *S. aureus* получены при интерпретации результатов определения чувствительности с использованием рекомендованного CLSI пограничного значения МПК для чувствительных штаммов ≤1 мг/л (т.е. все штаммы с МПК 1 мг/л и менее расценивались как чувствительные, при МПК 2 мг/л – как умеренно устойчивые, а при МПК 4 мг/л и выше – как резистентные к цефтаролину).

Критерии чувствительности к цефтаролину для *S. aureus*, рекомендуемые Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), такие же – ≤1 мг/л; однако отсутствует категория «умеренной чувствительности» и штаммы с МПК 2 мг/л и более расцениваются как резистентные. В то же время есть работы, результаты которых предполагают внесение изменений в данные интерпретационные критерии. Так, на XXV Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ECCMID 2015) были представлены данные, демонстрирующие, что, по-видимому, наиболее адекватной пограничной концентрацией, исходя из моделирования фармакокинетических и фармакодинамических параметров, является значение ≤2 мг/л для режима дозирования 600 мг 2 раза/сут и ≤4 мг/л – для режима дозирования 600 мг 3 раза/сут [14]. При использовании таких критериев в нашем исследовании количество устойчивых к цефтаролину MRSA составило бы 0,8 и 0% соответственно.

*In vitro* активность цефтаролина против представителей семейства *Enterobacteriaceae* (все протестированные штаммы не являлись продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра), как и по результатам международных исследований [11, 15], была сопоставима с активностью цефалоспоринов III поколения (цефотаксима и цефтазидима) и несколько ниже, чем у цефепима – в основном за счет природных продуцентов бета-лактамаз класса C, таких как *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp.

Таким образом, анализируя результаты проведенного исследования и данные опубликован-

ных зарубежных работ [11–13, 15–17], можно заключить, что цефтаролин является потенциально высокоактивным препаратом для терапии внебольничных инфекций дыхательных путей,

а также осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *S. aureus* (включая MRSA), *Streptococcus* spp. и ESBL-негативными штаммами энтеробактерий.

Настоящее исследование финансировалось компанией "АстраЗенека", Россия. Авторы имели полный доступ ко всем данным и несут ответственность за содержание настоящей рукописи и решение о предоставлении таковой к публикации.

## Литература

1. Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефтаролин — sui generis. Клин микробиол антиминокрб химиотер 2013; 15:124-30.
2. Ishikawa T., Matsunaga N., Tawada H., et al. TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: synthesis, physicochemical and pharmacological properties. Bioorg Med Chem 2003;11:2427-37.
3. Iizawa Y., Nagai J., Ishikawa T., et al. *In vitro* antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and *in vivo* anti-MRSA activity of its prodrug, TAK-599. J Infect Chemother 2004; 10:146-56.
4. Sader H.S., Fritsche T.R., Kaniga K., et al. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3501-12.
5. Mushtaq S., Warner M., Ge Y., Kaniga K., Livermore D.M. *In vitro* activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. J Antimicrob Chemother 2007; 60(2):300-11.
6. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems — Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices — Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases».
7. Национальный стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни».
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S24, Wayne, PA: 2014.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistance of clinical and/or epidemiological importance. V 1.02013. Available at URL: [http://www.eucast.org/resistance\\_mechanisms/](http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/)
10. Эйдельштейн М.В. Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Клин микробиол антиминокрб химиотер 2001; 3(2):183-9.
11. Sader H.S., Farrell D.J., Mendes R.E., Flamm R.K., Castanheira M., Jones R.N. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against bacterial isolates causing respiratory tract and skin and skin structure infections in US medical centers in 2013. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2015; 82:78-84.
12. Flamm R., Sader H., Farrell D., Jones R. Summary of ceftaroline activity against pathogens in the United States, 2010: report from the assessing worldwide antimicrobial resistance evaluation (AWARE) surveillance program. Antimicrob Agent Chemother 2012; 56: 2933-40.
13. Jones R., Mendes R., Sader H. Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. J Antimicrob Chemother 2010; 65(Suppl 4): iv17-31.
14. Li J., Singh R., Ambler J. Probability of target attainment (PTA) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoint for ceftaroline fosamil 600 mg every 12 h and every 8 h against *Staphylococcus aureus*. 25<sup>th</sup> ECCMID, Copenhagen 2015, P1384.
15. Karlowsky J.A., Adam H.J., Baxter M.R., et al. *In vitro* activity of ceftaroline-avibactam against gram-negative and gram-positive pathogens isolated from patients in Canadian hospitals from 2010 to 2012: results from the CANWARD surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:5600-11.
16. Flamm R.K., Sader H.S., Jones R.N. Ceftaroline activity against organisms isolated from respiratory tract infections in USA hospitals: results from the AWARE Program, 2009-2011. Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 78:437-42.
17. Pfaller M.A., Flamm R.K., Sader H.S., Jones R.N. Ceftaroline activity against bacterial organisms isolated from acute bacterial skin and skin structure infections in United States medical centers (2009-2011). Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 78:422-8.

## Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России

Р.С. Козлов, А.В. Голуб, А.В. Дехнич, М.В. Сухорукова,  
исследовательская группа SMART

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

**Цель.** Оценить эпидемиологию устойчивости к антибиотикам грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций (ИАИ) в РФ.

**Материал и методы.** Для осуществления проспективного многоцентрового микробиологического исследования проводился сбор грамотрицательных возбудителей ИАИ из различных регионов РФ, при идентификации которых использовалась MALDI-TOF масс-спектрометрия. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков определялись методом серийных разведений в соответствии с текущими рекомендациями CLSI и EUCAST.

**Результаты.** Из стационаров 21 города в различных регионах РФ было выделено 1908 штаммов грамотрицательных возбудителей (357 от пациентов с внебольничными ИАИ и 1551 — от пациентов с нозокомиальными ИАИ). Представители энтеробактерий являлись наиболее частыми возбудителями ИАИ, среди них: 318 (89,1%) изолятов при внебольничных и 821 (52,9%) — при нозокомиальных ИАИ, остальные возбудители были представлены неферментирующими микроорганизмами (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobactcs baumannii*). Продукция БЛРС определена у 45,4% энтеробактерий, большинство из которых (92,6%) было представлено нозокомиальными штаммами. Частота продукции БЛРС внебольничными и нозокомиальными штаммами составила 11,9 и 58,3% соответственно. Наибольшую активность в отношении энтеробактерий проде-

монстрировали карбапенемы, вне зависимости от наличия продукции БЛРС и места развития инфекции (чувствительность от 94,0 до 100%). Резистентность внебольничных и нозокомиальных штаммов энтеробактерий к тигециклину выявлена у 0,6 и 10,2% штаммов соответственно. Среди внебольничных изолятов энтеробактерий количество резистентных к гентамицину, фторхинолонам, цефалоспорином III–IV поколений и ингибиторозащищенным пенициллинам достигало 18,2, 18,2, 16,4 и 28,1% соответственно. Среди нозокомиальных возбудителей устойчивыми к указанным выше антибиотикам были 52,4, 49,3, 60,1 и 62,0% соответственно. Единственным препаратом, активным в отношении более 90% нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, был колистин (полимиксин E).

**Выводы.** С учетом высокой частоты продукции БЛРС энтеробактериями как основными возбудителями осложненных ИАИ, карбапенемы должны рассматриваться в качестве наиболее адекватного выбора для эмпирической терапии как внебольничных (при наличии факторов риска присутствия резистентной флоры), так и нозокомиальных инфекций. Ввиду экстремально высокой частоты устойчивости *P. aeruginosa* и *A. baumannii* к различным группам антимикробных препаратов, выбор терапии нозокомиальных ИАИ, вызванных данными возбудителями, должен проводиться исключительно на основе локальных данных по антибиотикорезистентности.

**Ключевые слова:** интраабдоминальные инфекции, перитонит, антибиотикорезистентность, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*.

Контактный адрес:  
Алексей Викторович Голуб  
Эл. почта: golub@antibiotic.ru

## Antimicrobial Resistance of Gram-negative Microorganisms Causing Complicated Intra-abdominal Infections in Russia

R.S. Kozlov, A.V. Golub, A.V. Dekhnich, M.V. Sukhorukova, SMART Study Group

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

**Objective.** To assess antimicrobial resistance of gram-negative microorganisms causing complicated intra-abdominal infections (IAI) in Russia.

**Materials and Methods.** This was a multicenter (a total of 21 cities), prospective, microbiological study to collect Gram-negative pathogens from patients with complicated IAI. Identification was performed using MALDI-TOF mass spectrometry. *Minimal inhibitory concentrations* (MICs) of antibiotics were determined by dilution method according to the current CLSI and EUCAST guidelines.

**Results.** A total of 1908 isolates of gram-negative pathogens was obtained (357 isolates in community-acquired IAI, and 1551 isolates in nosocomial IAI). *Enterobacteriaceae* were the most common pathogens of IAI: 318 (89.1%) isolates in community-acquired IAI, and 821 (52.9%) isolates in nosocomial IAI. The remaining pathogens represented non-fermenting microorganisms (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*). ESBL production was found in 45.4% of all *Enterobacteriaceae*, and the majority of them (92.6%) were nosocomial strains. ESBL production in community-acquired and nosocomial isolates was 11.9% and 58.3%, respectively. Carbapenems, irrespective of ESBL production or site of infection, exhibited highest activity against isolated microorganisms (susceptibil-

ity: 94.0% to 100%). Tigecycline resistance among community-acquired and nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates was 0.6% and 10.2%, respectively. Resistance rates of community-acquired *Enterobacteriaceae* isolates to gentamicin, fluoroquinolones, III–IV generation cephalosporins, and penicillin/beta-lactamase inhibitor combinations were 18.2%, 18.2%, 16.4% and 28.1%, respectively. Resistance rates of the nosocomial pathogens to the listed above antimicrobials were 52.4%, 49.3%, 60.1% and 62.0%, respectively. Colistin was found to be the only active antibiotic against >90% of nosocomial isolates of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*.

**Conclusions:** Taking into account high rates of ESBL production among *Enterobacteriaceae*, which are the main pathogens of complicated IAI, carbapenems should be considered as the most appropriate empiric treatment option for both community-acquired (in patients with risk factors for resistant pathogens), and nosocomial infections. Due to extremely high resistance of *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, antimicrobial therapy of nosocomial IAI caused by these pathogens should be chosen based on the local susceptibility data.

**Key words:** intra-abdominal infections, peritonitis, antimicrobial resistance, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*.

### Введение

Клиническим выражением устойчивости возбудителей инфекций к *антимикробным препаратам* (АМП) является неэффективность/неадекватность проводимой терапии, что в случае с осложненными хирургическими инфекциями сопровождается особо высоким риском неблагоприятного исхода [1]. В конце XX века в литературе все чаще начали появляться сообщения о росте резистентности внебольничных грамотрицательных возбудителей к антибиотикам, что послужило стимулом к началу глобальной программы ее мониторинга [2]. С 2002 г. именно исследование SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), в котором к 2012 г. насчитывалось около 200 центров по всему миру, дает информацию о глобальной эпидемиологии и динамике устойчивости грам(–) возбудителей внебольничных и нозокомиальных *интраабдоминальных инфекций* (ИАИ) [3]. Описанное ниже исследование является Российской частью данной программы.

Целью настоящего исследования являлось изучение эпидемиологии устойчивости к антибиотикам грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России.

### Материал и методы

В ходе проспективного многоцентрового микробиологического исследования проводилось культуральные исследования клинического материала, полученного от пациентов с осложненными внебольничными и нозокомиальными ИАИ (перитонитами), с выделением и последующей идентификацией возбудителей. Клиническим материалом служили полученные интраоперационно перитонеальная жидкость, желчь и биоптаты из брюшной полости и полости таза, а также кровь.

Критериями включения изолятов в исследование являлись:

- клиническая значимость микроорганизма, выделенного от пациента с проявлениями осложненной ИАИ;

- микроорганизм идентифицирован как грам-отрицательный аэроб/факультативный анаэроб;
- только один штамм одного вида от одного пациента;
- доступность медицинской документации пациента.

Критериями исключения изолятов являлись следующие условия:

- микроорганизм выделен из клинического материала, не имеющего отношения к осложненной ИАИ;
- повторные изоляты — штаммы одного вида, выделенные от одного пациента (включая штаммы, выделенные из разного клинического материала и штаммы с разным фенотипом резистентности);
- изоляты от пациентов без осложненной ИАИ;
- штаммы, выделенные из дренажных трубок и дренажных ёмкостей;
- штаммы без сопутствующей демографической и/или клинической информации;
- контаминированные и нежизнеспособные штаммы.

После первичной идентификации и непродолжительного хранения на местах все выделенные штаммы поступали в центральную лабораторию Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (НИИХ) ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, где проводилась повторная оценка критериев включения/исключения из исследования и реидентификация всех микроорганизмов с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии. Хранение изолятов осуществлялось при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков определяли методом серийных разведений, а интерпретация чувствительности выполнена в соответствии с последними рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) и Института клинических лабораторных стандартов (CLSI) [4, 5]. В качестве контроля тестов чувствительности использовали штаммы *E. coli* ATCC<sup>®</sup> 25922, *E. coli* ATCC<sup>®</sup> 35218 и *P. aeruginosa* ATCC<sup>®</sup> 27853.

Определение продукции  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) выполнялось с помощью теста двойных дисков по установлению снижения МПК цефотаксима, цефтазидима и цефепима в присутствии клавулановой кислоты (4 мг/л). Штаммы с 8-ми и более кратным снижением МПК указанных цефалоспоринов были расценены как БЛРС-продуцирующие. Штаммы *E. coli* ATCC<sup>®</sup>25922 и *K. pneumoniae* ATCC<sup>®</sup>700603 были использованы как отрицательный и положительный контроли фенотипического определения продукции БЛРС.

Гены бета-лактамаз (TEM, SHV, CTX–M) и мутации, определяющие активность TEM (E104K, R164C/H/S, A237T, G238S, E240K) и SHV (D179A/N/G, G238A/S, E240K), были выявлены с помощью ПЦР в режиме реального времени на аппарате Rotor-Gene Q Real-Time PCR System [6, 7]. Штаммы, продуцирующие БЛРС (CTX-M-3, -5, -8, -14, SHV-2, -3, -4, -5, -6, -8, -18, TEM-3, -4, -7, -9, -10, -11, -12, -26, -37, -39, -40, -68, -70, -133) использовались в качестве контроля.

Все нечувствительные к карбапенемам изоляты были тестированы на наличие продукции приобретенных карбапенемаз. Фенотипическое выявление карбапенемаз проводилось с использованием модифицированного Ходж- и Carba-NP тестов. Молекулярное определение генов карбапенемаз (OXA-48, KPC, VIM, IMP и NDM) было выполнено с помощью коммерческих тест-систем для ПЦР в режиме реального времени (AmpliSens<sup>®</sup> MDR MBL-FL и MDR KPC/OXA-48-FL, ILS, Москва, Россия) на анализаторе Rotor-Gene Q Real-Time PCR System. Штаммы, продуцирующие и не продуцирующие карбапенемазы (VIM-1, VIM-2, IMP-1, NDM-1, KPC-3, OXA-48), использовались как положительные и отрицательные контроли соответственно.

При существующих критериях интерпретации для каждого штамма были установлены пропорции по чувствительности, промежуточной устойчивости и устойчивости. Для каждой комбинации микроорганизм/антибиотик были определены МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub> и диапазон МПК. Демографические и клинические данные, наряду с результатами по определению чувствительности к антибиотикам, вносились в компьютерную базу данных методом двойного ввода.

### Результаты исследования

В 2010–2013 гг. от пациентов из стационаров 21 города 6 федеральных округов России было выделено 1908 штаммов грамотрицательных возбудителей. Среди них было 357 (18,7%) изолятов от пациентов с внебольничными и 1551 (81,3%) изолятов от пациентов с нозокомиальными ИАИ.

Представители энтеробактерий являлись наиболее частыми возбудителями ИАИ (91,3% при внебольничных и 54,7% при нозокомиальных ИАИ). Оставшаяся доля возбудителей была представлена неферментирующими микроорганизмами — *P. aeruginosa* и *A. baumannii* (рис. 1, 2).

Продукция БЛРС определена у 45,4% всех энтеробактерий, большинство из которых (92,6%) было представлено нозокомиальными штаммами. Частота продукции БЛРС внебольничными

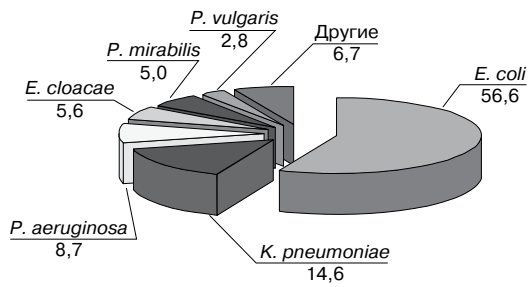


Рис. 1. Структура грамотрицательных возбудителей внебольничных осложненных ИАИ (n=375), %.

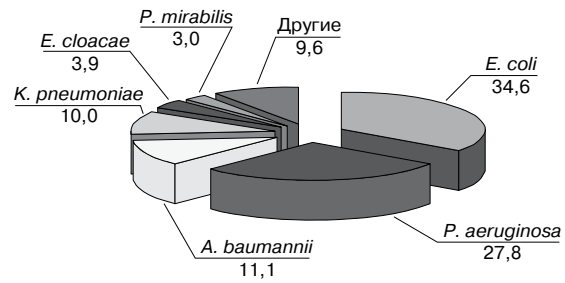


Рис. 2. Структура грамотрицательных возбудителей нозокомиальных осложненных ИАИ (n=1551), %.



Рис. 3. Частота продукции БЛРС отдельными видами энтеробактерий, %.

и нозокомиальными штаммами составила 11,9 и 58,3%, соответственно. Частота продукции БЛРС отдельными видами энтеробактерий в значительной степени зависела от места возникновения инфекции (рис. 3). Для наиболее частых возбудителей — *E. coli* и *Klebsiella spp.* — этот показатель для внебольничных/нозокомиальных штаммов составил (в %) 11,4/60,9 и 15,4%/64,6%, соответственно.

**Внебольничные штаммы *Enterobacteriaceae*.** *In vitro* активность всех, за исключением карбапенемов и тигециклина, антибиотиков в отношении внебольничных штаммов энтеробактерий в значительной степени зависела от продукции БЛРС (табл. 1).

**Нозокомиальные штаммы *Enterobacteriaceae*.** Чувствительность нозокомиальных изолятов энтеробактерий была в целом существенно ниже чувствительности протестированных внебольничных штаммов ко всем антимикробным препаратам, за исключением карбапенемов и тигециклина (табл. 2).

**Грамотрицательные неферментирующие бактерии.** Характерной особенностью грамотрицательных неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*) являлась

крайне низкая частота чувствительности ко всем классам антимикробных препаратов. Наибольшую активность в отношении внебольничных штаммов сохраняли карбапенемы. Колистин (полимиксин Е) являлся самым активным препаратом в отношении нозокомиальных изолятов (табл. 3, 4). Таким образом, основными возбудителями осложненных ИАИ среди грамотрицательных микроорганизмов являются энтеробактерии. Устойчивость внебольничных штаммов энтеробактерий к аминогликозидам, фторхинолонам, цефалоспорином III–IV поколений составила более 15%, а для ингибиторозащитенных аминопенициллинов (ИЗП) — более 25%. Это не позволяет проводить эмпирическую терапию у пациентов с осложненными ИАИ указанными классами антибиотиков при выявлении факторов риска наличия резистентных возбудителей (II тип — согласно стратификации по рискам наличия резистентных возбудителей) [8].

Устойчивость нозокомиальных штаммов энтеробактерий к указанным выше классам антибиотиков составила от 49,3 до 62,0% соответственно, что делает неадекватным эмпирическое назначение



**Таблица 1. Чувствительность и значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> антимикробных препаратов для внебольничных штаммов энтеробактерий**

Антимикробный препарат	Чувствительные, %		МПК <sub>50</sub> , мг/л		МПК <sub>90</sub> , мг/л	
	все	БЛРС(+)	все	БЛРС(+)	все	БЛРС(+)
Амикацин	94,7	57,9	2	8	8	512
Ко-амоксиклав	71,9	18,4	4	16	64	128
Ампициллин	42,2	2,6	64	256	256	256
Цефепим	90,3	23,7	0,06	16	1	256
Цефотаксим	83,6	2,6	0,06	256	16	256
Цефтазидим	87,1	7,9	0,25	32	16	256
Ципрофлоксацин	83,6	31,6	0,03	8	32	128
Дорипенем	100	100	0,06	0,06	0,06	0,06
Эртапенем	98,1	94,7	0,06	0,06	0,125	0,5
Гентамицин	81,8	21,1	1	256	128	256
Имипенем	100	100	0,125	0,25	0,5	1
Левوفлоксацин	81,8	44,7	0,06	4	8	32
Меропенем	100	100	0,06	0,06	0,06	0,06
Пиперациллин/ тазобактам	87,7	52,6	2	8	16	256
Тигециклин	99,4	97,4	0,25	0,5	0,5	0,5
Ко-тримоксазол	74,8	36,8	0,125	128	128	256

**Таблица 2. Чувствительность и значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> антимикробных препаратов для нозокомиальных штаммов энтеробактерий**

Антимикробный препарат	Чувствительные, %			МПК <sub>50</sub> , мг/л			МПК <sub>90</sub> , мг/л		
	все	БЛРС(+)	БЛРС(-)	все	БЛРС(+)	БЛРС(-)	все	БЛРС(+)	БЛРС(-)
Амикацин	72,6	53,9	98,8	4	8	2	32	512	4
Ко-амоксиклав	38,0	13,2	73,2	16	16	0,125	128	128	64
Ампициллин	17,8	0,4	42,6	256	256	32	256	256	256
Цефепим	46,9	10,9	97,4	4	64	0,06	256	256	0,25
Цефотаксим	39,9	2,1	92,7	64	256	0,06	256	256	0,5
Цефтазидим	45,1	8,1	96,8	8	64	0,125	256	256	0,5
Ципрофлоксацин	50,7	23,2	89,2	0,5	64	0,03	128	128	2
Дорипенем	99,1	98,5	100,0	0,06	0,06	0,06	0,125	0,125	0,125
Эртапенем	94,0	91,2	98,8	0,06	0,125	0,06	0,5	0,5	0,125
Гентамицин	47,6	19,0	87,7	16	128	1	256	256	8
Имипенем	96,5	94,7	97,7	0,125	0,125	0,125	0,5	0,5	0,5
Левوفлоксацин	53,6	29,8	89,0	0,5	16	0,06	32	32	2
Меропенем	100	100	100	0,06	0,06	0,06	0,125	0,125	0,125
Пиперациллин/ тазобактам	61,1	39,9	90,9	8	16	2	256	256	8
Тигециклин	89,8	86,3	94,6	0,25	0,25	0,25	4	8	1
Ко-тримоксазол	53,5	37,2	77,2	1	128	0,25	256	256	128

Таблица 3. Чувствительность и значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> антимикробных препаратов для *P. aeruginosa*

Антимикробный препарат	Внебольничные штаммы			Нозокомиальные штаммы		
	чувствительные, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	чувствительные, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л
Амикацин	54,8	8	16	30,0	128	256
Азтреонам	–	–	–	0,9	16	64
Цефепим	61,3	8	16	25,6	32	64
Цефтазидим	87,3	4	16	27,4	32	128
Ципрофлоксацин	58,1	0,5	64	22,0	16	64
Колистин	–	–	–	94,0	2	4
Дорипенем	–	–	–	15,5	32	64
Фосфомицин	–	–	–	NA	128	128
Гентамицин	38,7	8	256	21,2	256	256
Имипенем	84,6	4	8	35,4	32	128
Левифлоксацин	54,8	1	64	20,4	32	64
Меропенем	96,8	1	2	29,4	16	128
Нетилмицин	–	–	–	11,5	256	256
Пиперациллин/ тазобактам	51,6	16	256	18,5	128	256

Примечание. Здесь и в табл. 4: NA – отсутствуют критерии интерпретации чувствительности; «–» – не тестировались.

Таблица 4. Чувствительность и значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> антимикробных препаратов для *A. baumannii*

Антимикробный препарат	Внебольничные штаммы			Нозокомиальные штаммы		
	чувствительные, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	чувствительные, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л
Амикацин	62,5	4	32	25,4	256	512
Цефепим	NA	8	32	NA	16	256
Цефтазидим	NA	4	8	NA	32	128
Ципрофлоксацин	50,0	0,5	128	11,2	128	128
Колистин	–	–	–	100	0,5	1
Дорипенем	–	–	–	7,8	2	64
Гентамицин	25,0	16	256	14,1	128	256
Имипенем	100	0,5	0,5	70,7	2	128
Левифлоксацин	50,0	0,25	32	14,1	16	64
Меропенем	100	0,5	1	42,9	4	128
Нетилмицин	–	–	–	58,8	4	32
Пиперациллин/ тазобактам	NA	1	256	NA	256	256

цефалоспоринов, фторхинолонов и ИЗП при развитии осложненных ИАИ в стационаре (III тип – согласно стратификации по рискам наличия резистентных возбудителей).

Наиболее активными в отношении всех энтеробактерий антибиотиками (вне зависимости от факта выработки БЛРС и условий развития инфекции) являлись карбапенемы, а также тигециклин. Это позволяет рекомендовать именно карбапенемы для эмпирической терапии пациен-

тов с осложненными ИАИ внебольничной и нозокомиальной природы (II–III типы – согласно стратификации по рискам наличия резистентных возбудителей). Эртапенем при этом является более предпочтительным при внебольничных перитонитах в свете малой этиологической роли неферментирующей флоры, в то время как карбапенемы 2-й группы (имипенем, меропенем, дорипенем) следует зарезервировать для случаев развития нозокомиальной инфекции с высокой

вероятностью присутствия синегнойной палочки и ацинетобактера в качестве возбудителя.

Поскольку среди нозокомиальных штаммов грамотрицательных неферментирующих возбудителей была достаточно широко распространена устойчивость ко всем классам антимикробных препаратов, конкретные рекомендации по терапии таких инфекций могут быть сделаны только на уровне отделения/стационара, исходя из локальных данных по чувствительности указанных микроорганизмов. Единственным препаратом с высокой *in vitro* активностью в отношении протестированных штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. (более 90%) был полимиксин Е (колистин). Однако, несмотря на высокую *in vitro* к нему чувствительность, широко рекомендовать колистин для эмпирической монотерапии не следует ввиду его недостаточно высокой клинической эффективности согласно опубликованным данным.

### Обсуждение результатов

Адекватная антибактериальная терапия является, наряду с адекватным хирургическим вмешательством, важнейшим компонентом терапии осложненных ИАИ. Одним из основных принципов АБТ является ее этиологическая направленность с учетом локальной (или общенациональной, в случае отсутствия подобных сведений) картины чувствительности возбудителей данной инфекции к антибиотикам. В 2005 году стали доступны первые результаты глобальной программы мониторинга чувствительности грамотрицательных возбудителей перитонитов, свидетельствующие о реальной серьезности проблемы, связанной со способностью к продукции БЛРС энтеробактериями, в том числе при внебольничных инфекциях. Так, при исследовании полученных в 40 центрах 17 стран в 2002 г. 3134 штаммов грамотрицательных микроорганизмов (82% которых было представлено энтеробактериями), продукция БЛРС была выявлена у 7% кишечных палочек, 13% клебсиелл и 18% энтеробактеров, что делало их устойчивыми не только к цефалоспорином и ИЗП, но и ассоциировано к фторхинолонам [2]. При исследовании 4711 и 3030 штаммов, собранных в 76 и 43 центрах 13 и 31 страны по всему миру в 2005 и 2008 гг. соответственно, продукция БЛРС *E. coli* и *K. pneumoniae* была определена уже на уровне ~12 и 18% соответственно [9, 10]. В целом, и более поздние сообщения из отдельных регионов демонстрировали стойкую тенденцию к росту частоты продукции БЛРС энтеробактериями с усугублением негативной ситуации в странах Южно-Африканского и Азиатско-Тихоокеанского регионов [3, 11].

Как известно, клиническим выражением устойчивости возбудителей к АМП является неэффективность проводимой терапии. Именно поэтому вопрос выбора адекватной эмпирической АБТ не только тяжелых жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных, встает сегодня с особой остротой. В данном аспекте целесообразной представляется стратификация пациентов по факторам риска выделения резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Подобного рода подход позволяет более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов и изначально сделать выбор в пользу препаратов, способных преодолеть основные механизмы резистентности, снизив тем самым темпы дальнейшего распространения «проблемного» микроорганизма. Ключевыми параметрами стратификации пациентов могут выступать возраст, факты АБТ в анамнезе, как и предшествующий (текущий) контакт с системой здравоохранения, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии [8].

Таким образом, к пациентам 1-го типа (минимальный риск присутствия резистентных возбудителей) можно отнести субъектов со следующей совокупностью характеристик:

- пациенты молодого возраста без сопутствующих заболеваний;
- анемнестическое отсутствие АБТ в предшествующие 90 дней;
- не было предшествующего контакта с системой здравоохранения.

К пациентам 2-го типа (с вероятным наличием резистентных возбудителей — БЛРС-продуцирующих энтеробактерий при осложненных ИАИ) можно отнести субъектов со следующими характеристиками:

- пожилой возраст (старше 65 лет) и сопутствующая (в т. ч. множественная) патология;
- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- наличие контакта с системой здравоохранения в анамнезе (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ), но без инвазивных процедур.

У пациентов 3-го типа риск выделения резистентных (БЛРС-продуцирующие энтеробактерии) и полирезистентных (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*) возбудителей чрезвычайно высок. В данную категорию можно отнести субъектов со следующими характеристиками:

- пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (в т.ч. ХОБЛ, сахарный диабет, нейтропения, СПИД и другие иммунодефициты);

- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- текущая длительная госпитализация и/или инфекция, возникшая после инвазивных процедур в стационаре.

Предлагаемый подход к повышению адекватности эмпирической АБТ является универсальным для любой инфекционной патологии и согласуется с приведенными в настоящей статье данными по чувствительности возбудителей осложненных ИАИ в России. Так, для пациентов 1-го типа в ряде регионов все еще может быть допустимо назначение ИЗП или классических комбинаций фторхинолонов или цефалоспоринов III–IV поколений с метронидазолом.

Для пациентов 2-го типа существенно возрастает риск наличия БЛРС-продуцирующих энтеробактерий. В таком случае выбор карбапенема без антисинегнойной активности (эртапенема) будет считаться оптимальным.

Наибольшую клиническую проблему могут представлять пациенты 3-го типа. Под термином «полирезистентные» возбудители, как правило, подразумеваются не только БЛРС-продуцирующие энтеробактерии, но и неферментирующие грам-

отрицательные возбудители, такие как синегнойная палочка и ацинетобактер. Круг антимикробных препаратов, способных преодолеть уже возникшие механизмы резистентности неферментирующих микроорганизмов, крайне ограничен, а в ряде случаев выделяемые штаммы могут быть устойчивы ко всем имеющимся антибиотикам.

Подводя итог обсуждению, с учетом национальных данных по чувствительности энтеробактерий — возбудителей осложненных ИАИ к АМП, в целом, можно сделать вывод о следовании России в фарватере мировой тенденции стремительного роста резистентности микроорганизмов. В целях снижения темпов роста устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам глобально и на местах необходимо придерживаться принципов рационального использования этого класса лекарственных средств, что является неотъемлемой частью программ надзора за использованием АМП [8]. Для решения текущей задачи повышения адекватности эмпирической терапии пациентов с осложненными ИАИ следует широко использовать метод стратификации пациентов по рискам наличия резистентных возбудителей.

## Литература

1. Carlet J., Bouhaja B., Blériot J., Dazza F. Infections péritonéales postopératoires. In: L'infection en réanimation. Régnier B., Brun-Buisson C., eds. Masson, Paris, 1988; 126-38.
2. Chow J.W., Satishchandran V., Snyder T.A., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect* 2005; 6:439-48.
3. Sheng W., Badal R.E., Hsueh P., et al. Distribution of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, AmpC  $\beta$ -lactamases, and carbapenemases among Enterobacteriaceae isolates causing intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2981-8.
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST), Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 4.02014 ([http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)).
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S24, Wayne, PA: 2014.
6. Edelstein M., Pimkin M., Dmitrachenko T., et al. Multiple outbreaks of nosocomial salmonellosis in Russia and Belarus caused by a single clone of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium producing an extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2808-15.
7. Stepanova M., Nikulin A., Sukhorukova M., et al. Epidemiological surveillance and characterisation of TEM-, SHV-, and CTX-M-type ESBLs in Russian nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* using real-time PCR and melting-curve analysis techniques. 17<sup>th</sup> ECCMID 2007, O203.
8. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13:322-34.
9. Hawser S., Hoban D., Bouchillon S., et al. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal gram-negative bacilli from Europe: SMART Europe 2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:173-9.
10. Baquero F., Hsueh P.R., Paterson D.L., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect* 2009; 10:99-104.
11. Brink A.J., Botha R.F., Poswa X., et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART study 2004-2009): impact of the new carbapenem breakpoints. *Surg Infect* 2012; 13:43-9.

## Значение пресепсина\* для прогнозирования краткосрочной динамики состояния и предотвращения избыточности антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальными инфекциями

К.А. Загородникова, Л.Б. Гайковая, А.Т. Бурбелло, М.А. Костицына, М.В. Покладова, А.И. Ермаков, М.В. Комок

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В настоящем наблюдательном исследовании проанализирована взаимосвязь значений пресепсина с краткосрочной динамикой состояния пациентов с инфекционными заболеваниями, а также соотношение этих значений с традиционными маркерами системной воспалительной реакции. В исследование включали пациентов с диагностированными нозокомиальными инфекциями различной локализации, получающих эмпирическую антимикробную терапию. Анализ лабораторных показателей проводили в разное время по решению лечащих врачей. Одновременно определяли значения пресепсина (с помощью тест-системы Pathfast® presepsin), прокальцитонина, С-реактивного белка, общего числа лейкоцитов, нейтрофилов (%) и палочкоядерных нейтрофилов (%). В последующем ретроспективно оценивали изменения клинического статуса в ближайшие трое суток после завершения анализа, смерть пациентов от инфекционного заболевания в течение недели после проведения анализа. Полученные данные

анализировали как непараметрические величины; корреляционный анализ проводили с помощью теста Спирмена; при сравнении средних величин — теста Манна–Уитни. Было проанализировано 71 измерение у 39 пациентов. Показатели пресепсина были значимо выше и составляли 1365 [742; 3147] пг/мл у пациентов, состояние которых ухудшилось в последующие трое суток, по сравнению с 440 [230; 640] пг/мл у пациентов без ухудшения ( $p < 0,0001$ ). Соответствующие значения прокальцитонина составили 2,67 [1,5; 10,5] нг/мл и 0,43 [0,16; 1,97] нг/мл ( $p < 0,001$ ). Значения этих двух маркеров умеренно, но значимо коррелировали между собой (Spearman  $r = 0,43$ ;  $p = 0,002$ ). В большинстве случаев значения пресепсина позволили своевременно прогнозировать краткосрочную динамику состояния у пациентов с нозокомиальными инфекциями.

**Ключевые слова:** пресепсин, прокальцитонин, нозокомиальная инфекция, прогноз, маркеры воспаления.

Контактный адрес:  
Ксения Александровна Загородникова  
Эл. почта: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

\* Определение концентраций пресепсина осуществлялось при поддержке ЗАО «Диакон». В обсуждении результатов, а также в написании статьи представители компании не участвовали. Представленное мнение носит независимый характер.

## Role of Presepsin in Predicting Short-Term Patient's Status Changes and Preventing Excessive Antimicrobial Therapy in Patients with Nosocomial Infections

K.A. Zagorodnikova, L.B. Gaykovaya, A.T. Burbello, M.A. Kostitsyna, M.V. Pokladova, A.I. Ermakov, M.V. Komok

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Relationship between presepsin values and short-term status of patients with infections, as well as a correlation of presepsin levels and other markers of systemic inflammatory response were analyzed in this prospective observational study. The study included patients with different types of nosocomial infections receiving empiric antimicrobial therapy. Analysis of laboratory values was performed at different time-points at the discretion of treating physician. Laboratory values were the following: presepsin (using «Pathfast® presepsin» assay), procalcitonin, C-reactive protein, total white blood cells, neutrophils, and band forms of neutrophils. Changes in patient's clinical status in the first 3 days after analysis and patient deaths from infections in the first week after analysis were evaluated retrospectively. Data were analyzed as non-

parametric values; correlation analysis was performed using Spearman test; mean values were compared using the Mann-Whitney test. A total of 71 measurements from 38 patients were analyzed. Presepsin levels (1365 pg/ml) were significantly increased in patients with clinical worsening in the first 3 days compared to 440 pg/ml in patients without worsening ( $p < 0.0001$ ). Corresponding procalcitonin levels were 2.67 ng/ml and 0.43 ng/ml ( $p < 0.001$ ). Presepsin and procalcitonin values had significant moderate correlation (Spearman  $r = 0.43$ ,  $p = 0.002$ ). Presepsin levels promptly predicted short-term changes in status of patients with nosocomial infections in the majority cases.

**Key words:** presepsin, procalcitonin, nosocomial infection, prognosis, inflammatory markers.

### Введение

Проблема инфекционных заболеваний у госпитализированных пациентов встает в последние годы все острее. Значительные объемы использования антибиотиков привели к существенному росту устойчивости к ним микроорганизмов [1]. В России стремительно растет количество инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов, устойчивыми к резервным антибактериальным препаратам [2], что может быть сопряжено с высокой летальностью [3]. Известно, что использование антибиотиков, в особенности не направленных непосредственно на возбудителя инфекции, ведет к селекции устойчивых штаммов микроорганизмов, наиболее выраженной у ослабленных больных [4], поэтому особенно важно своевременно оценивать эффективность эмпирической терапии и проводить ее коррекцию.

Стандартные методы оценки тяжести *системной воспалительной реакции* (СВР) при инфекционном процессе включают в себя определение общего лейкоцитоза и формулы крови, а также *С-реактивного белка* (СРБ) и прокальцитонина [5], из которых прокальцитонин обладает наибольшей специфичностью к бактериальным инфекциям [6]. Тем не менее, сохраняется проблема недостаточной специфичности этих методов. Так, концентрации СРБ увеличиваются при многих воспалительных

процессах, включая аутоиммунные [7], а при высокой чувствительности специфичность прокальцитонина для выявления бактериальной инфекции составляет всего 50% [8].

Таким образом, продолжается поиск новых маркеров, позволяющих своевременно и точно диагностировать жизнеугрожающую бактериальную инфекцию. Наиболее многообещающим маркером в научной литературе называют пресепсин. На мембране моноцитов и макрофагов экспрессируется гликопротеин, называемый *кластером дифференциации 14* (CD14) [9]. При контакте клеток с микроорганизмами CD14 распознает иммунный ответ на бактериальную инфекцию и запускает сигнальный провоспалительный каскад. При воспалении протеазы плазмы приводят к образованию растворимых фрагментов CD14 (sCD14), один из которых и назван пресепсином, так как в норме присутствует в крови в очень малых количествах [10]. Опыт клинического использования этого маркера продолжает накапливаться.

Целью нашего исследования было проанализировать взаимосвязь значений пресепсина с краткосрочной динамикой состояния пациентов с нозокомиальной инфекцией, а также соотнести эти значения с традиционными маркерами СВР в наблюдательном неэкспериментальном исследовании.

### Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Средний возраст	62±14 лет
Мужчины	56% (n=22)
Основное заболевание:	
ОАСНК	26% (n=10)
АКШ/МКШ или протезирование клапана	10% (n=4)
прооперированное онкологическое заболевание	8% (n=3)
хирургическая патология органов брюшной полости	23% (n=9)
хирургическая патология бронхов и легких	3% (n=1)
пиелонефрит	10% (n=4)
инфекция костей и мягких тканей	5% (n=2)
пневмония	23% (n=9)

### Материал и методы

Набор пациентов проводили в период с декабря 2013 г. по июнь 2014 г. В исследование включали пациентов с подтвержденной или подозреваемой нозокомиальной инфекцией различной локализации, получающих эмпирическую или этиотропную антибактериальную терапию. По клиническим показаниям (подозрение на генерализацию инфекционного процесса) на разных этапах терапии этим пациентам назначали комплекс лабораторных исследований на выявление признаков СВР. В ходе обследования определяли следующие показатели: пресепсин, прокальцитонин, СРБ, общее число лейкоцитов, процентная доля всех нейтрофилов, процентная доля палочкоядерных нейтрофилов. Концентрацию пресепсина определяли на автоматизированном приборе для хемилюминесцентного иммунологического анализа Pathfast с помощью тест-системы Pathfast® presepsin (Mitsubishi Chemical Medience Corporation). Решения о коррекции терапии принимали по традиционным клиническим показателям (формула крови, прокальцитонин) и клинической ситуации.

В дальнейшем ретроспективно оценивали динамику клинического состояния в течение трех суток после каждого этапа лабораторных исследований по следующим критериям: наличие или отсутствие прогрессирования полиорганной недостаточности, наличие или отсутствие необходимости в инотропной поддержке, наличие или отсутствие угнетения сознания, наличие или отсутствие увеличения числа лейкоцитов в крови выше исходных значений или уменьшения числа лейкоцитов крови ниже  $4 \times 10^9/\text{л}$ , наличие или отсутствие увеличения температуры тела выше  $38^\circ\text{C}$ . Наличие одного или

нескольких из указанных показателей расценивалось как критерий ухудшения состояния.

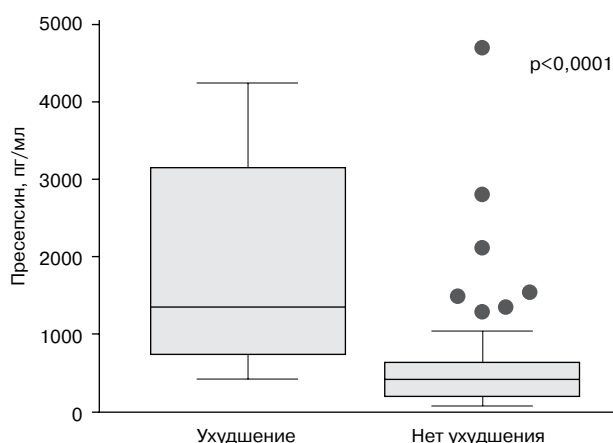
Стандартизованные шкалы не использовали в связи с наблюдательным характером исследования и отсутствием ряда необходимых показателей у некоторых пациентов. Помимо тяжести состояния в течение трех дней после анализа регистрировали смерть пациентов от инфекционного заболевания в течение недели после проведения каждого анализа.

Все числовые и категориальные данные анализировали как непараметрические величины, корреляционный анализ проводили с помощью теста Спирмена, сравнение средних величин — с помощью теста Манна-Уитни. Чувствительность и специфичность определения пресепсина для прогнозирования ухудшения состояния больных в ближайшие трое суток оценивали с помощью теста Фишера.

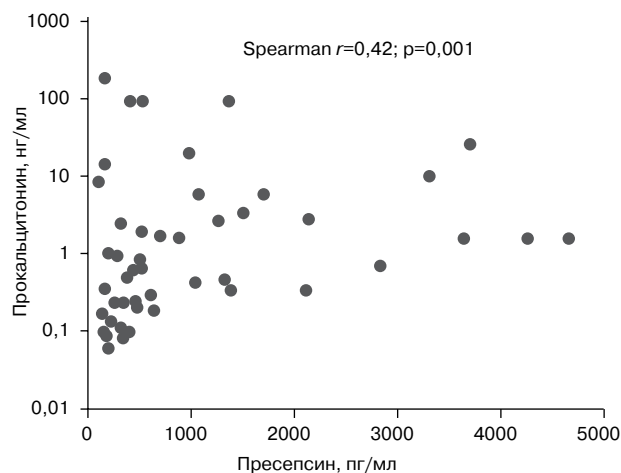
### Результаты исследования

В результате наблюдательного неинтервенционного исследования было проанализировано 71 измерение комплекса лабораторных маркеров СВР у 39 пациентов, среди них: 61% в отделениях ОРИТ (43 измерения), 30% в хирургических отделениях (21 измерение) и 24% в терапевтических отделениях (17 измерений). Характеристики пациентов представлены в таблице.

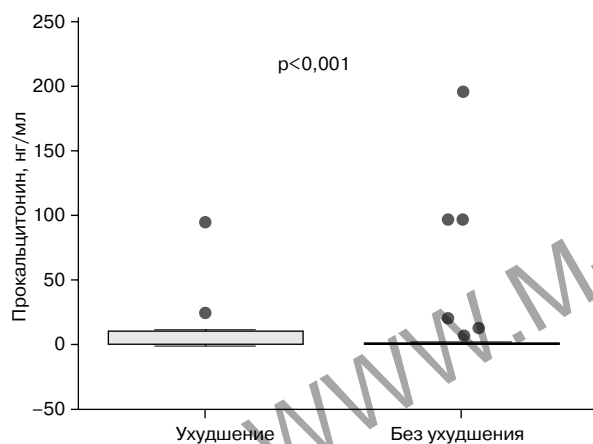
Клиническое ухудшение состояния в течение трех суток после анализа наблюдалось в 20 случаях (28%); улучшение — в 39 (55%), в остальных 12 случаях (17%) состояние оставалось без динамики. В ходе наблюдения в 6 случаях была зарегистрирована смерть пациентов по причине инфекционного процесса в течение 1 недели после анализа.



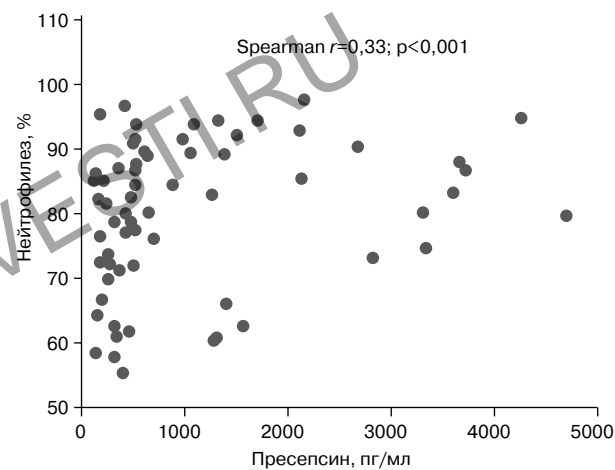
**Рис. 1.** Концентрации пресепсина у пациентов с ухудшением и без ухудшения состояния в течение трех суток после анализа (тест Манна-Уитни).



**Рис. 3.** Взаимосвязь концентраций прокальцитонина и пресепсина.



**Рис. 2.** Концентрации прокальцитонина у пациентов с ухудшением и без ухудшения состояния в течение трех суток после анализа (тест Манна-Уитни).



**Рис. 4.** Взаимосвязь концентраций пресепсина и относительного количества нейтрофилов.

Значения пресепсина были значимо выше и составляли 1365 [742; 3147] пг/мл у пациентов, состояние которых ухудшилось в последующие трое суток, по сравнению с 440 [230; 640] пг/мл у пациентов без ухудшения ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1). Соответствующие значения прокальцитонина составили 2,67 [1,5; 10,5] нг/мл перед ухудшением клинического состояния и 0,43 [0,16; 1,97] нг/мл без ухудшения ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). В 7 случаях в группе пациентов без ухудшения состояния наблюдали чрезмерно высокие значения обоих, либо одного из двух показателей (аутлайеры) (рис. 1 и 2). Значения пресепсина и прокальцитонина умеренно, но значимо коррелировали между собой (Spearman  $r = 0,43$ ;  $p = 0,002$ ) (рис. 3). Показатели других маркеров в этих группах больных не различались. В несколько меньшей степени значения пресепсина коррелировали

с общим нейтрофилезом в процентном выражении (Spearman  $r = 0,33$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 4). Корреляции с другими маркерами — СРБ, общий лейкоцитоз, относительное количество палочкоядерных нейтрофилов — не наблюдалось. Значения пресепсина, так же как прокальцитонина, не были связаны со смертью пациентов от инфекции в течение недели.

С наибольшей чувствительностью ухудшение состояния в ближайшие трое суток прогнозировали значения пресепсина  $>1000$  пг/мл ( $p = 0,0002$ , чувствительность 0,63; специфичность 0,85). В то же время уровень прокальцитонина ( $>2$  нг/мл) прогнозировал ухудшение состояния с чувствительностью 0,5 и специфичностью 0,79 ( $p = 0,05$ ). Следует отметить, что повышение прокальцитонина  $>0,5$  нг/мл отмечалось во всех случаях.



## Обсуждение результатов

Использование маркеров, подтверждающих наличие или отсутствие активной бактериальной инфекции, является принципиально важным как для непосредственного исхода заболевания, так и для предотвращения избыточной антибактериальной терапии у пациентов, в ней не нуждающихся. Известно, что избыточное использование антибиотиков ведет к росту устойчивости микроорганизмов, таким образом уменьшая шансы на излечение у пациентов с нозокомиальными инфекциями [11, 12]. В 70–80-е годы прошлого столетия в качестве такого маркера большую популярность приобрел С-реактивный белок, позднее — прокальцитонин. Поиски новых маркеров продолжаются и включают растворимый *триггерный рецептор миелоидных клеток-1* (sTREM-1), растворимый плазминогеновый рецептор урокиназного типа (suPAR), проадреномедуллин (ProADM) и пресепсин [9].

Пресепсин в последние годы привлек значительное внимание. Так, в исследовании М. Behnes с соавт. пресепсин позволял прогнозировать тяжесть сепсиса у реанимационных больных более эффективно, чем прокальцитонин, интерлейкин-6, С-реактивный белок и общее количество лейкоцитов. При этом диагностической значимостью для сепсиса обладали значения  $\geq 500$  пг/мл, тяжелого сепсиса —  $\geq 600$  пг/мл, септического шока —  $\geq 700$  пг/мл, хотя и с небольшой статистической значимостью ( $p < 0,05$ ) [13]. Также в этом исследовании пресепсин обладал прогностической значимостью в отношении смерти по всем причинам у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Более высокие значения пресепсина были обнаружены у пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией в сравнении с пациентами с признаками СДН, но без убедительных признаков инфекции в итальянском исследовании М. Ulla с соавт. [14]. Причем именно высокие значения пресепсина, но не прокальцитонина коррелировали с летальным исходом в течение 6 дней.

Подобные данные подтвердились и в исследовании, выполненном в Китае, где пресепсин с большей чувствительностью, чем прокальцитонин, позволял диагностировать и стратифицировать по степени тяжести сепсис [15].

В нашем исследовании мы продемонстрировали более высокие уровни пресепсина у пациентов, клиническое состояние которых ухудшилось в ближайшие трое суток независимо от лабораторного

подтверждения бактериального инфекционного процесса. Значения прокальцитонина были повышены у всех пациентов с признаками СВР, что сделало этот маркер менее значимым для прогнозирования динамики состояния в исследованной нами популяции. В большинстве этих исследований, так же как и в ряде отечественных, пороговые значения пресепсина, позволяющие отделить пациентов с инфекционными осложнениями, составляли 500–700 пг/мл [13–16]. В нашем исследовании наибольшей прогностической ценностью обладали значения пресепсина более 1000 пг/мл. Это может быть объяснено тем, что в исследование включали пациентов с уже имеющимся подозрением на инфекционный процесс, а не всех пациентов без исключения. Таким образом, пресепсин мог разграничивать пациентов с более тяжелым состоянием, что совпадает с результатами В. Liu и соавт. [15]. Так же, как и в других исследованиях, мы выявили большую прогностическую значимость пресепсина по сравнению с традиционным маркером сепсиса — прокальцитонином [8].

Метаанализы существующих исследований говорят о том, что значимость прокальцитонина для разделения пациентов с сепсисом и небактериальной СВР достаточно низка со средней чувствительностью 77% и специфичностью 79% [17]. Однако прокальцитонин остается наиболее изученным параметром, позволяющим руководствоваться им для принятия решения об отмене проводимой антибактериальной терапии, что также подтверждено результатами метаанализа [18]. Во всех упомянутых ранее исследованиях, так же как и в нашем наблюдении, были пациенты без тяжелой бактериальной инфекции, но тем не менее с высокими уровнями пресепсина (аутлайеры), что говорит о том, что к данному тесту следует относиться с достаточной критикой при его применении в рутинной клинической практике, а также о том, что его клиническую значимость еще предстоит оценить в крупных исследованиях на разных популяциях пациентов. Основным ограничением в нашем исследовании был его неконтролируемый характер, а также неоднородность и небольшая величина исходной популяции, что не позволяет определить популяцию, для которой можно использовать полученные прогностические значения пресепсина. Для решения этих вопросов, а также для валидации клинической ценности использования этого маркера, необходимо проведение контролируемых исследований.

## Литература

1. Van Boeckel T.P., Gandra S., Ashok A., et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(8):742-50.
2. Эдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В., Тапальский Д.В. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(2):132-52.
3. Горбич Ю.Л., Карпов И.А. Значение адекватной эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii*. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(1):67-73.
4. Wright G.D. The origins of antibiotic resistance. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 211:13-30.
5. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2. *Клинико-лабораторный консилиум* 2009; 1:34-48.
6. Mehanic S., Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Sociomed* 2013; 25(4):277-81.
7. Beygi S., Lajevardi V., Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(6):700-11.
8. Vincent J., Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11(3):265-75.
9. Henriquez-Camacho C., Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int. Hindawi Publishing Corporation* 2014; Article ID 547818.
10. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012; 18(6):891-7.
11. McGowan J.E. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006; 119(6 Suppl 1): S29-36.
12. Chandy S.J., Naik G.S., Balaji V., Jeyaseelan V., Thomas K., Lundborg C.S. High cost burden and health consequences of antibiotic resistance: the price to pay. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(9):1096-102.
13. Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D., et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care* 2014; 18(5):507.
14. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M., et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care* 2013; 17(4):R168.
15. Liu B., Chen Y-X., Yin Q., Zhao Y-Z., Li C-S. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care* 2013; 17(5): R244.
16. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсенко С.Т., Абрамян М.В., Подщеколдина О.О., Ярустовский М.Б. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология* 2013; 3:30-5.
17. Tang B.M.P., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(3):210-7.
18. Schuetz P., Müller B., Christ-Crain M., et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007498.

## Оценка перспективности применения нетилмицина для топической терапии бактериальных инфекций в офтальмологии с учетом чувствительности основных возбудителей в РФ

Д. Ю. Майчук<sup>1</sup>, А. В. Дехнич<sup>2</sup>, М. В. Сухорукова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

**Цель.** Определить *in vitro* активность нетилмицина и других антибактериальных препаратов в отношении потенциальных бактериальных возбудителей инфекций глаз, выделенных из клинического материала пациентов в различных регионах России.

**Материал и методы.** В исследование включены 200 изолятов *S. aureus* (100 — MRSA) и по 50 изолятов коагулазонегативных стафилококков, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae*, выделенных у амбулаторных и госпитализированных пациентов из 17 городов различных регионов РФ в 2010–2014 гг. Видовая идентификация проводилась с применением время-пролётной масс-спектрометрии. Определение чувствительности к антибиотикам и интерпретация результатов проводились методом серийных разведений в соответствии с рекомендациями EUCAST, v.4.1.

**Результаты.** В отношении метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* нетилмицин (чувствительность — 98%) по значениям МПК<sub>50/90</sub> превосходил другие аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин) и уступал только респираторным хинолонам и фузидовой кислоте. Несмотря на то что по формальным критериям интерпретации все штаммы MRSA были устойчивы к нетилмицину (а также к гентамицину и тобрамицину), по значениям МПК<sub>50/90</sub> и распределению МПК

нетилмицин превосходил большинство протестированных препаратов, за исключением котримоксазола, тигециклина и фузидовой кислоты. В отношении коагулазонегативных стафилококков нетилмицин (чувствительность — 96%) по значениям МПК<sub>50/90</sub> являлся самым активным из протестированных препаратов. В отношении штаммов *Enterobacteriaceae* нетилмицин (чувствительность — 46%) по значениям МПК<sub>50/90</sub> был сопоставим с другими протестированными аминогликозидами, а также с хинолонами, цефалоспоридами, ко-тримоксазолом и ингибиторозащищенными пенициллинами и уступал карбапенемам и тигециклину. В отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. нетилмицин (чувствительность — 50 и 76% соответственно) по значениям МПК<sub>50/90</sub> превосходил другие аминогликозиды (амикацин, гентамицин, тобрамицин) и уступал только полимиксину Е (колистину).

**Заключение.** Нетилмицин может быть рекомендован для топической терапии бактериальных инфекций в офтальмологии, в особенности развившихся в стационаре, а также для топической периоперационной профилактики в офтальмологии на территории РФ.

**Ключевые слова:** нетилмицин, аминогликозиды, офтальмология, антибиотикорезистентность.

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич

Эл. почта: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

## Surveillance of Activity of Netilmicin in Comparison with Other Antimicrobials against Russian Ophthalmic Bacterial Isolates

D. Yu. Maychuk<sup>1</sup>, A. V. Dekhnich<sup>2</sup>, M. V. Sukhorukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> FGAU MNTK «Eye Microsurgery» Named Under S.N. Fedorov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

**Aim.** To evaluate current susceptibility patterns of the potential ocular bacterial pathogens to netilmicin in comparison with other antimicrobials in Russia.

**Material and Methods.** Overall in the study were included 200 *S. aureus* strains (100 — MRSA), 50 — coagulase-negative staphylococci, 50 — *P. aeruginosa*, 50 — *Acinetobacter* spp., and 50 — *Enterobacteriaceae* strains, isolated from outpatients and inpatients located in 17 cities of different regions of Russia during 2010–2014. All strains were identified to the species level using MALDI-TOF mass-spectrometry. *Minimal inhibitory concentrations* (MICs) of netilmicin and other antimicrobials were determined by serial dilution method and interpreted according EUCAST criteria (v.4.1).

**Results.** Activity of netilmicin against methicillin-susceptible *S. aureus* strains (98% of isolates were susceptible to netilmicin) according to MIC<sub>50/90</sub> values was superior compare to other aminoglycosides (gentamicin, tobramycin) and lower only if compared with respiratory quinolones and fusidic acid. In spite the fact that all MRSA isolates were formally resistant to netilmicin (as well as to gentamicin and tobramycin), according to MIC<sub>50/90</sub>

values and MIC distributions netilmicin was superior to majority of antimicrobials tested with exception of tige-cycline, fusidic acid and co-trimoxazole. Against coagulase-negative staphylococci netilmicin (96% isolates susceptible) was the most in vitro active among all antimicrobials tested. According to MIC<sub>50/90</sub> values, in vitro activity of netilmicin (46% isolates susceptible) against *Enterobacteriaceae* was comparable with the activity of other aminoglycosides, quinolones, cephalosporins, co-trimoxazole, and inhibitor-protected aminopenicillins. In vitro activity of netilmicin against *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. (50% and 76% susceptible isolates, respectively) was higher compare with other aminoglycosides (amikacin, gentamicin, tobramycin), and with other antimicrobials tested except colistin.

**Conclusion.** Netilmicin might be considered as an option for the topical treatment of bacterial eye infections, especially nosocomial, as well as for topical prophylaxis in eye surgery.

**Key words:** netilmicin, aminoglycosides, ophthalmology, antimicrobial resistance.

### Введение

Бактериальные поверхностные инфекции глаза являются показанием для назначения топической антибиотикотерапии, как с точки зрения эффективности (ввиду создания высоких концентраций препарата в месте локализации инфекции), так и в связи с минимализацией риска развития системных нежелательных реакций и селекции антибиотикорезистентности [1, 2].

Инфекции глаза, включая конъюнктивит и кератит, вызываются достаточно широким спектром грам(+) и грам(–) бактерий (табл. 1). И поскольку выделение и идентификация возбудителя инфекции в каждом конкретном случае занимают определенное время, для стартовой эмпирической терапии логичен выбор антибиотков широкого спектра, активных в отношении и грам(+), и грам(–) бактерий [1, 2].

В настоящее время проблема приобретенной антибиотикорезистентности актуальна для всех без исключения медицинских специальностей, включая и офтальмологию. Поэтому при выбо-

ре антибиотикотерапии также нужно учитывать не только спектр природной чувствительности к антибиотикам предполагаемых возбудителей, но и распространенность приобретенной антибиотикорезистентности. В идеале для этого необходимы локальные микробиологические данные. Для учета же глобальных тенденций антибиотикорезистентности и выработки общих подходов к выбору антибиотикотерапии необходимы данные многоцентровых национальных и международных исследований [4–6].

На настоящий момент не существует отдельных стандартов и рекомендаций для интерпретации результатов определения чувствительности изолятов, выделенных при инфекциях глаза, учитывающих особенности топической антибиотикотерапии. Поэтому обычно используются те же критерии, что и для системного применения антибиотиков, исходя из предположения, что при топической антибиотикотерапии создаются концентрации препаратов, как минимум не меньшие, чем концентрации препаратов в крови, достигающиеся при системной

Таблица 1. Этиология бактериальных инфекций глаза [3]

Микроорганизмы	Частота выделения микроорганизма среди культурально-положительных случаев бактериальных инфекций глаз, %		
	конъюнктивит и блефарит (n=1320)*	кератит (n=1395)*	эндофталмийт (n=518)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	33,5	27,3	10,5
Коагулазонегативные стафилококки	13,9	9,2	57,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17,5	5,7	н**
<i>Streptococcus</i> гр. viridans	н**	6,7	н**
<i>Streptococcus</i> spp.	н**	н**	19,5
Другие грам(+) бактерии	5,6	6,2	4,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	16,6	2,7	н**
<i>Acinetobacter</i> spp.	1,3	н**	н**
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,5	4,1	н**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	н**	16,1	н**
Другие грам(-) бактерии	10,1	11,5	7,5

**Примечание.** \* Соотношение частоты выделения грам(+) и грам(-) бактерий (%): 70/30 — при конъюнктивите и блефарите; 55/45 — при кератите; 92,5/7,5 — при эндофталмийте.

\*\* Микроорганизм не выделялся, либо ввиду низкой частоты выделения отдельно не оценивался и вошел в раздел «другие грам(+)» или «другие грам(-)» бактерии.

антибиотикотерапии [7]. Однако нужно понимать, что при топическом применении антибиотиков обычно достигаются очень высокие пиковые концентрации, многократно превышающие таковые в крови при системном применении того же препарата. В то же время, остаточные концентрации, а также время превышения концентрации препарата в месте локализации инфекции над *минимальной подавляющей концентрацией* (МПК) в отношении возбудителя в течение интервала дозирования может быть меньше при топическом применении препарата. Из вышесказанного следуют несколько важных выводов. Во-первых, при топическом применении преимущество должны иметь препараты, воздействие которых на бактерии зависит не от времени экспозиции, а от концентрации (например, фторхинолоны и аминогликозиды, а не макролиды и тетрациклины). Во-вторых, вполне вероятно наличие клинического эффекта в отношении не только формально чувствительных, но и устойчивых штаммов при не экстремально высоких значениях МПК [8, 9]. В-третьих, нужно знать, насколько токсичны такие высокие пиковые концентрации препаратов для тканей глаза.

Если суммарно оценить все константные параметры имеющихся антибактериальных препаратов, начиная от природного спектра активности и типа активности и заканчивая токсичностью для тканей глаза, становится очевидно, что на сегодняшний день имеется две наиболее приемлемые группы антибиотиков для топической терапии инфекций

глаз — фторхинолоны и аминогликозиды. Причем внутри каждой из групп препараты различаются как по спектру активности, так и по частоте устойчивости к ним различных возбудителей. В этой связи интересно рассмотрение свойств не только суммарно каждой из групп препаратов, но и каждого препарата по отдельности.

В этом году для клинического применения при инфекциях глаз в России стала доступна форма для топического применения еще одного представителя группы аминогликозидов — нетилмицина. Данный препарат отличается как по природной активности, так и по потенциалу формирования устойчивости к нему по сравнению с уже давно применяющимися в российской офтальмологической практике препаратами этой группы — тобрамицином и гентамицином.

Цель исследования — определить *in vitro* активность нетилмицина и других антибактериальных препаратов в отношении коллекции потенциальных внебольничных и нозокомиальных бактериальных возбудителей инфекций глаз, выделенных из клинического материала пациентов в различных регионах России.

### Материал и методы

В исследование включены изоляты бактериальных грамположительных и грамотрицательных аэробных возбудителей инфекций глаз, как внебольничных, так и нозокомиальных, выделенные у амбулаторных и госпитализированных пациентов

Таблица 2. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* (MSSA), n=100

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям					МПК, мг/л				
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Гентамицин			22	69	8							1			99	1	1		0,5	0,5
Левифлоксацин		6	47	43	3		1								99	1	1		0,13	0,25
Моксифлоксацин	14	80	4	1			1								99	1	1		0,06	0,06
Нетилмицин		1	11	70	15	2	1								99	1	1		0,25	0,5
Оксациллин			18	45	23	14									100	0	0		0,5	2
Тетрациклин			5	60	18			1	10	6					83	17	17		0,5	32
Тобрамицин			6	32	57	2		1	1	1	1				97	3	3		0,5	0,5
Фузидин	14	78	6					1							98	2	2		0,06	0,06
Хлорамфеникол						2	5	83			8	2			90	10	10		8	8
Ципрофлоксацин			1	7	57	25	9		1						90	10	10		0,5	1
Эритромицин			61	33	1				1				4		95	5	5		0,25	0,5

Таблица 3. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), n=100

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям					МПК, мг/л					
	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Гентамицин												11	41	24	24				100	128	512
Клиндамицин	1	27	1									2	2	1	66	29	71		512	512	
Ко-тримоксазол		53	15	24	3	3	2								100				0,06	0,25	
Левифлоксацин		1	3	2	2	2	3	52	17	20					8	3	89		4	16	
Линкомицин					2	20	5		1			1		71					512	512	
Линезолид						86	14								100				1	2	
Нетилмицин						31	35	15	15	3	1				36		100		4	16	
Тетрациклин				30	6			1	8	25	5	3			100				32	64	
Тигециклин				86	14										100				0,13	0,25	
Тобрамицин						2		26	40	9	21	2	2		96		100		16	64	
Фузидин	14	78	2				2		4						19		4		0,06	0,06	
Хлорамфеникол						4	3	5	14		1	64	16		81		81		64	128	
Ципрофлоксацин				4	3	1		46	13	18	10	5			8		92		16	128	
Эритромицин			4	16		5	3						72	25	3	72			512	512	

Таблица 4. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения коагулазонегативных стафилококков, n=50

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям										МПК, мг/л	
	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	
Гентамицин			6	30	36	8			8	4	8						80	20		0,25	16	
Левифлоксацин			4	6	58	2	2	4	12	6	6						72	4	24	0,25	8	
Моксифлоксацин		2	44	24	2	8	8	4	8								88	12		0,13	2	
Нетилмицин	8	10	50	6	8	4	10	2	2								96	4		0,06	1	
Оксациллин			10	24	20	14	4	6	10		12						54	46		0,25	32	
Тетрациклин				2	12	34	10	12	6		6	10	6	2	2		58	12	30	1	64	
Тобрамицин				64	6	6	6	2	10		2	2	2	2			76	24		0,13	8	
Фузидовая кислота			7	16	28	6	2	4	1	2	19	10	3	2			41	59		0,25	32	
Хлорамфеникол									22	38	2	4	20	14			22	38	40	8	128	
Ципрофлоксацин				2	44	24	6	6	6	6	2	4	4	6			70	30		0,5	32	
Эритромицин			4	16	36	10			4	4	6	6	6	2	2	16	66	34		0,25	512	

из 17 городов различных регионов РФ в 2010–2014 гг. Коллекция исследованных изолятов включала следующий перечень штаммов: 1) 200 штаммов *S. aureus*, из которых 100 являлись метициллинорезистентными (MRSA); 2) 50 штаммов коагулазонегативных стафилококков; 3) 50 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*; 4) 50 штаммов *Acinetobacter* spp.; 5) 50 штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

Все включенные в исследование штаммы были идентифицированы с применением время-пролётной масс-спектрометрии. После реидентификации штаммы хранили в криобирках, содержащих триптиказо-соевый бульон (bioMérieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре –70 °С, до момента тестирования.

Изучение чувствительности к антибиотикам проводилось путём определения МПК методом серийных разведений в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, v.4.1.) [10–12]. Контроль качества тестирования проводился при каждой постановке чувствительности с использованием референтных штаммов (*Escherichia coli* ATCC25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Staphylococcus aureus* ATCC29213).

### Результаты

Результаты определения чувствительности включенных в исследование изолятов к нетилмицину и препаратам сравнения представлены в табл. 2–7.

В отношении метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* нетилмицин по *in vitro* активности превосходил другие аминокликозиды (гентамицин, тобрамицин) и по значениям МПК<sub>50/90</sub> незначительно уступал только респираторным хинолонам и фузидовой кислоте. Согласно формальным критериям интерпретации (EUCAST v.4.1) 98% метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* были чувствительны к нетилмицину.

Несмотря на то, что по формальным критериям интерпретации (EUCAST v.4.1) все метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* были устойчивы к нетилмицину (а также к гентамицину и тобрамицину), по значениям МПК<sub>50/90</sub> и распределению МПК нетилмицин превосходил другие аминокликозиды (гентамицин, тобрамицин), а также большинство протестированных препаратов, за исключением ко-три-

Таблица 5. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения представителей семейства *Enterobacteriaceae*, n=50

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям				МПК, мг/л					
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>50</sub>
	% штаммов																			
Амикацин	4	36	12	18	10	2	2	18	10	2	2	18	32	18	70	10	20	4	4	512
Амоксициллин/клав.	2	14	18	8	4	10	2	10	32	10	2	10	32	42	42	0	58	32	32	256
Ампициллин			6	4			8	12	70			10	256	10	10		90	256	256	256
Гентамицин	4	40	12	2		6	14	22	2			2	2	56	56	2	42	2	2	256
Доксициклин	4	30	12	14	10	16	10	2	2			2	2	100	100			8	8	64
Имипенем	58	20	10	8	4												50	0,06	2	256
Ко-тримоксазол	24	14	8	2	2	4	6	22	18					50	50		50	2	2	256
Полимиксин Е		6	28	8	2	2	8	12	8	2				98	98		2	1	1	1
Левифлоксацин	8		2	8	14	6	8	4						46	46	2	52	4	4	64
Меропенем	82	14	2	2	2	8	6	8	10	21				100	100			0,06	0,13	0,13
Моксифлоксацин	13	8		22	16	8	8	16	8	4			18	37	37	2	61	4	4	64
Нетилмицин														46	46		54	8	8	256
Тигециклин	12	34	30	22	2	2	2	2	2	2				98	98			0,50	1	1
Тобрамицин		2	18	22	4	2	2	6	22	6	22	6	18	46	46	2	52	32	32	256
Хлорамфеникол						4	12	28	20	2	2	12	36	44	44		56	16	16	256
Цефепим	32	12	2	2	2	4	6	32	40	12	4	2	52	48	48		52	16	16	256
Цефотаксим	24	16	4	4	4	6	32	40	12	4	4	2	52	48	48		52	256	256	256
Цефокситин						2	2	2	2	2	2	2	26	46	46	2	52	16	16	256
Цефтазидим	20	16	6	4	2	2	2	2	4	2	6	14	26	38	38		62	8	8	128
Ципрофлоксацин	24	12	2	2	2	2	2	8	4	6	6	34		94	94	2	4	0,06	0,06	0,5
Эртапенем	54	26	4	10	2	2	2	2	2	2	2	2								



Таблица 6. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, n=50

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям					МПК, мг/л			
	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Амикацин						2	22	14		8	4	16	32	2	38		62	64	256
Гентамицин						18	8	4		8	4	6	52		26		74	256	256
Имипенем						2	2	8		6	18	64			4	8	88	128	128
Колистин					18	42	36	4							96	4	4	2	4
Левифлоксацин		4	10	8		2	2	2	12	24	16	22			22	78	32	128	128
Меропенем	2	4	4	8		2	12	12	2	32	20	6			16	24	60	32	64
Моксифлоксацин			2		18	2	2	2	8	8	58							64	64
Нетилмицин					4	34	12	2				48			50	50	4	256	256
Цефепим					2	6	8	16		46	10	2	2		24	76	32	48	48
Цефтазидим				2		10	8	4		32	32	6	2		24	76	32	64	64
Ципрофлоксацин		8	12	2	2		6	4		38	12	16			22	2	76	32	128
Тобрамицин					28	2	6	8	2	4	2	4	44		36	64		32	256

Таблица 7. Результаты определения чувствительности к нетилмицину и препаратам сравнения штаммов *Acinetobacter* spp., n=50

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										% штаммов по категориям					МПК, мг/л				
	0,03	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	12	16	32	64	128	256	512	Ч	УР	Р	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
Амикацин					2	4	2	4		4		10	16	16	46	8	4	88	256	512
Гентамицин				2	2	2	2	2	6	6	12	28	46		4	4	96	128	256	256
Имипенем					4	4	42	14	18	18					4	46	50	8	128	128
Полимиксин Е				4	66	30									100			1	2	2
Левифлоксацин	2	2			6	32		46	12						4		96	16	32	32
Меропенем	2	2		40	14	22		2	10	8					58	22	20	2	32	32
Моксифлоксацин			4		6	18	32	36	4									8	16	16
Нетилмицин				16	6	54	6	2	2	4			10		76	24	4	4	32	32
Тобрамицин		2	42	6	2	4	6	14	6	10	12	50			50	50	4	4	256	256
Цефепим					4			14	18	12	8	44						128	256	256
Цефотаксим							2	4			94							256	256	256
Цефтазидим					2	4		4	4	20	12	54						256	256	256
Ципрофлоксацин		4				2	2	4	20	26	44				4	96		64	128	128

моксазола, тигециклина и фузидовой кислоты (для местной терапии в офтальмологии из перечисленных препаратов применяется только фузидовая кислота).

В отношении протестированных штаммов коагулазонегативных стафилококков нетилмицин по *in vitro* активности превосходил другие аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин) и по значениям МПК<sub>50/90</sub> являлся самым активным из протестированных препаратов. Согласно формальным критериям интерпретации (EUCAST v.4.1) 96% протестированных штаммов коагулазонегативных стафилококков были чувствительны к нетилмицину.

По активности в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* нетилмицин был сопоставим с другими протестированными аминогликозидами, а также с хинолонами, цефалоспоридами, ко-тримоксазолом и ингибиторозащищенными пенициллинами. В целом, единственным классом антибиотиков, сохранявшим высокую активность в отношении практически всех протестированных штаммов, были карбапенемы. Предиктором нечувствительности к нетилмицину (так же как и к другим аминогликозидам и хинолонам) являлась продукция  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия (то есть практически все штаммы, продуцирующие ESBL и устойчивые к цефалоспоридам III–IV поколения, были устойчивы и к аминогликозидам/фторхинолонам, и наоборот — штаммы, не продуцирующие ESBL и чувствительные к цефалоспоридам III–IV поколений, были также чувствительны к аминогликозидам/фторхинолонам).

В отношении *Pseudomonas aeruginosa* нетилмицин по *in vitro* активности превосходил другие аминогликозиды (амикацин, гентамицин, тобрамицин) и по значениям МПК<sub>50/90</sub> уступал только полимиксину Е (колистину). Согласно формальным критериям интерпретации 50% протестированных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* сохраняли чувствительность к нетилмицину.

По *in vitro* активности в отношении протестированных штаммов *Acinetobacter* spp. нетилмицин превосходил другие аминогликозиды (амикацин, гентамицин, тобрамицин) и по значениям МПК<sub>50/90</sub> уступал только колистину. Согласно формальным критериям интерпретации (EUCAST v.4.1) 76% протестированных штаммов *Acinetobacter* spp. сохраняли чувствительность к нетилмицину.

### Заключение

Как видно из результатов проведенного исследования, среди штаммов микроорганизмов – возбудителей инфекций глаз в РФ устойчивость существует ко всем классам антибактериальных препаратов (возбудители исключительно внебольничного конъюнктивита — *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, не являющиеся обычно проблемными с точки зрения антибиотикорезистентности, не тестировались ввиду низкой природной чувствительности к аминогликозидам). Вместе с тем, среди доступных для топического применения в офтальмологии антибиотиков нетилмицин показал наиболее универсальную *in vitro* активность в отношении включенных в исследование штаммов, включая нозокомиальные полирезистентные штаммы. В целом, опубликованные данные зарубежных исследований показывают схожие тенденции устойчивости [13, 14].

Учитывая полученные данные по *in vitro* активности нетилмицина в отношении штаммов, циркулирующих на территории РФ, а также наличие положительных результатов исследований клинической эффективности препарата [15–19] и экспериментальных данных по более низкой по сравнению с фторхинолонами токсичности для тканей глаза [20–22], можно заключить, что нетилмицин может быть рекомендован для топической терапии бактериальных инфекций в офтальмологии, особенно развившихся в стационаре, а также для периоперационной профилактики в офтальмологии.

### Литература

1. Leeming J.P. Treatment of ocular infections with topical antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:351-60.
2. Thanathanee O., O'Brien T.P. Conjunctivitis: systematic approach to diagnosis and therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13:141-8.
3. Kowalski R.P., Dhaliwal D.K. Expert Re Anti Infect Ther 2005; 3:131-9.
4. Chalita M.R., Hofling-Lima A.L., Paranhos A., Schor P., Belfort R. Shifting trends in *in vitro* antibiotic

- susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:43-51.
5. Haas W., Pillar C.M., Torres M., Morris T.W., Sahm D.F. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:567-74 e563.
6. Morrissey I., Burnett R., Viljoen L., Robbins M. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other

- antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004; 49:109-14.
7. Kowalski R.P., Yates K.A., Romanowski E.G., Karenchak L.M., Mah F.S., Gordon Y.J. An ophthalmologist's guide to understanding antibiotic susceptibility and minimum inhibitory concentration data. *Ophthalmology* 2005; 112(11):1987.
  8. Kowalski R.P., Romanowski E.G., Mah F.S., Sasaki H., Fukuda M., Gordon Y.J. A comparison of moxifloxacin and levofloxacin topical prophylaxis in a fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit model. *Jpn. J. Ophthalmol.* 52(3), 211-16 (2008).
  9. Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Shanks RM, Gordon YJ. Topical levofloxacin 1.5% overcomes in vitro resistance in rabbit keratitis models. *Acta Ophthalmol.* 88(4), e120-e125 (2010).
  10. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices» - Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
  11. Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.
  12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 4.02014 ([http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)).
  13. Haas W., Pillar C.M., Torres M., Morris T.W., Sahm D.F. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:567-74.
  14. Blanco A.R., Sudano R.A., Spoto C.G., Papa V. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococci* clinical isolates to netilmicin and other antibiotics commonly used in ophthalmic therapy. *Curr Eye Res* 2013; 38:811-6.
  15. Papa V., Aragona P.; Scuderi A., et al. Treatment of Acute Bacterial Conjunctivitis With Topical Netilmicin. *Cornea* 2002; 21:43-7.
  16. Aslan O., Teberik K., Yucel M., Gur N., Karakoc A.E. Effect of topical netilmicin on the reduction of bacterial flora on the human conjunctiva. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18:512-6.
  17. Faraldi F., Papa V., Rasà D., Santoro D., Russo S. Netilmicin/dexamethasone fixed combination in the treatment of conjunctival inflammation. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:1239-44.
  18. Milazzo G., Papa V., Carstocea B., e.a. Topical netilmicin compared with tobramycin in the treatment of external ocular infection. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37:243-8.
  19. Scuderi A.C., De Lazzari A., Miano F., Zola P. Residence time of netilmicin in tears. *Cornea* 2002; 21:48-50.
  20. Leonardi A., Papa V., Fregona I., et al. In vitro effects of fluoroquinolone and aminoglycoside antibiotics on human keratocytes. *Cornea* 2006; 25:85-90.
  21. Marino C., Paladino G.M., Scuderi A.C., et al. In vivo toxicity of netilmicin and ofloxacin on intact and mechanically damaged eyes of rabbit. *Cornea* 2005; 24:710-6.
  22. Sosa A.B., Epstein S.P., Asbell P.A. Evaluation of toxicity of commercial ophthalmic fluoroquinolone antibiotics as assessed on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *Cornea* 2008; 27:930-4.

## Список конференций

<p><b>24–25 марта 2016</b></p> <p><b>I Сибирско-Уральская конференция по антимикробной терапии</b> Тюмень, Россия</p> <p>Контактная информация: 214019, Смоленск, а/я 60 Тел: (4812) 45 06 02, 45 06 03 Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123) E-mail: conference@antibiotic.ru Сайт: www.antibiotic.ru/iacmac/ru/confer/</p>	<p><b>9–12 апреля 2016</b></p> <p><b>26<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016)</b> Стамбул, Турция</p> <p>Контактная информация: E-mail: registration@eccmid.org Сайт: http://www.eccmid.org/</p>	<p><b>25–27 мая 2016</b></p> <p><b>XVIII Международный Конгресс по антимикробной терапии</b> Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: 214019, Смоленск, а/я 60 Тел: (4812) 45 06 02, 45 06 03 Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123) E-mail: conference@antibiotic.ru Сайт: www.antibiotic.ru/iacmac/ru/confer/</p>
<p><b>Июль 2016</b></p> <p><b>15<sup>th</sup> ESCMID Summer School</b> Seville, Spain</p> <p>Контактная информация: E-mail: info@escmid.org Сайт: https://www.escmid.org/dates_events/escmid_summer_school/</p>	<p><b>13–14 октября 2016</b></p> <p><b>IV Южно-Российская конференция по антимикробной терапии</b> Волгоград, Россия</p> <p>Контактная информация: 214019, Смоленск, а/я 60 Тел: (4812) 45 06 02, 45 06 03 Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123) E-mail: conference@antibiotic.ru Сайт: www.antibiotic.ru/iacmac/ru/confer/</p>	