

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной  
химиотерапии

Научно-исследовательский  
институт антимикробной  
химиотерапии  
Смоленской государственной  
медицинской академии

**Учредитель:**

Межрегиональная ассоциация  
по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии

**Издатель:**

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

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

**Подписные индексы:**

По объединенному каталогу  
«Подписка-2004», том I:  
**38290** – для индивид. подписчиков;  
**38041** – для организаций.

По каталогу «Газеты. Журналы»  
на 1-е полугодие 2004 г. агентства  
«Роспечать»:

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

**Адрес для корреспонденции:**

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

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

**Адрес электронной почты:**  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

**Электронная версия журнала:**

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

Присланные в редакцию статьи  
рецензируются

Ответственность за достоверность  
рекламных публикаций несут  
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал  
обязательна

© Клиническая микробиология  
и антимикробная химиотерапия

## Содержание

### Методические рекомендации

Политика применения антибиотиков  
в хирургии, 2003 .....302

### Болезни и возбудители

Л.С. Страчунский, Д.В. Галкин, Р.С. Козлов,  
исследовательская группа ИРИС – Эффективность цефоперазона/  
сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты  
многоцентрового проспективного исследования «ИРИС» .....318

Г.Я. Ценева, Н.Н. Курова – Микробиологическая характеристика  
возбудителя коклюша и лабораторная диагностика коклюша .....329

### Антимикробные препараты

Н.Н. Климко, А.В. Веселов – Новые препараты для лечения  
инвазивных микозов .....342

А.С. Колбин, Д.О. Иванов, Н.П. Шабалов, В.А. Любименко,  
О.И. Карпов, Н.Н. Климко – Профилактическое и эмпирическое  
использование антифунгальных препаратов у новорожденных .....354

А.В. Кравченко, В.В. Рафальский – Антиретровирусные препараты .....360

### Опыт работы

А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов, Е.И. Вовк, Л.А. Алексанян,  
Н.В. Вёрткина, Е.Н. Аринина – Досуточная летальность в стационаре  
при внебольничной пневмонии .....380

### Корреспонденция

Н.В. Власова – К вопросу о политике применения антибиотиков  
в хирургии .....389

### Информация

Перечень статей, опубликованных в 5-м томе 2003 г. ....393

Список авторов .....394

### Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте [www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru)) .....396

**Главный редактор:**  
Синопальников А.И. Москва

**Исполнительный директор:**  
Пискунов Г.Г. Москва

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

**Ответственный секретарь:** Дехнич А.В.

**Ответственный редактор:** Якушин С.Б.

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

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

**Редактор номера:**  
Кузнецова С.М. Москва

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

**Production Manager:**  
Piskunov G.G. Moscow

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

**Editorial Manager:** Dekhnich A.V.

**Assistant Editor:** Yakushin S.B.

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

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

**Editor of Issue:**  
Kuznetsova S.M. Moscow

ISSN 1684-4386

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

**Volume 5, No 4, 2003**

Journal of Interregional Association  
for Clinical Microbiology  
and Antimicrobial Chemotherapy

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

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

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

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

Peer reviewed

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

All rights reserved

Proper citation is required

# Contents

## Guideline

Antibiotic Policy in Surgery, 2003 .....302

## Diseases and Pathogens

*L.S. Stratchounski, D.V. Galkin, R.S. Kozlov and IRIS Study Group* –  
Efficacy of Cefoperazone/sulbactam in the Therapy of Bacterial  
Sepsis: Results of a Multicentre Study «IRIS» .....318

*G.Ya. Tseneva, N.N. Kurova* – Microbiological Description  
of *Bordetella pertussis* and Laboratory Diagnosis  
of Whooping Cough .....329

## Antimicrobials

*N.N. Klimko, A.V. Veselov* – New Drugs for the Treatment  
of Invasive Mycoses .....342

*A.S. Kolbin, D.O. Ivanov, N.P. Shabalov, V.A. Lyubimenko,  
O.I. Karpov, N.N. Klimko* – Prophylactic and Empirical Use  
of Antifungals in Neonates .....354

*A.V. Kravtchenko, V.V. Rafalski* – Antiretroviral drugs .....360

## Personal Experience

*A.L. Vertkin, A.V. Naumov, E.I. Vovk, L.A. Alexanyan, N.V. Vertkina,  
E.N. Arinina* – First 24-hours Lethality in Hospitalized Patients  
with Community-Acquired Pneumonia .....380

## Correspondence

*N.V. Vlasova* – To the issue of Antibiotic Policy in Surgery .....389

## Information

List of Articles, published in 2003 .....393

List of Authors, 2003 .....394

Instructions for Authors .....396

«Ltd Publishing House «M-Vesti»  
Moscow

УДК 615.33.035:616-089

## Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003\*

Настоящий документ одобрен Международным обществом по химиотерапии (ISC), Европейским обществом по хирургической инфекции (SIS-E), Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ).

Проект документа обсужден на Международ-

ной конференции «Хирургические инфекции: профилактика и лечение» (Москва, 29–30 мая 2003 г.).

Оргкомитет конференции выражает благодарность за участие в обсуждении документа Н.В. Белобородовой, Л.А. Блатуну, Н.С. Богомоловой, Н.В. Власовой, А.В. Голубу, И.А. Ерюхину, Н.А. Ефименко, М.Н. Зубкову, А.С. Иванову, В.Н. Французову, В.П. Яковлеву.

## Antibiotic Policy in Surgery, 2003\*\*

The document was approved by International Society of Chemotherapy (ISC), Surgical Infection Society Europe (SIS-E), Interregional Association

for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Russian Association of Surgical Infections Specialists (RASIS).

### I. Общие положения

#### Введение

Политика применения антибиотиков в большей степени рассматривает общие вопросы, касающиеся использования антибиотиков в хирургии, нежели частные вопросы антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии конкретной хирургической инфекции. Постоянно расширяющиеся воз-

можности использования антимикробных препаратов сталкиваются с рядом серьезных проблем. Наиболее важной из них является необоснованно широкое и нерациональное (неадекватное) использование антибиотиков, которое приводит к селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

В связи с тем, что антибиотики наиболее интенсивно используются в стационарах, внедрение ос-

\* Под редакцией: Л.С. Страчунский (Россия), Ж.К. Пешере (Швейцария), П.Э. Деллинджер (США)

При участии: А. Аасен (Норвегия), Дж. Гарбино (Швейцария), Б.Р. Гельфанд (Россия), С. Геруланос (Греция), Х. Джиамареллоу (Греция), Н.Н. Клишко (Россия), Ф. Монтраверс (Франция), А. Родлоф (Германия), С.Б. Якушин (Россия).

\*\*Editors: L.S. Stratchounski (Russia), J.C. Pechere (Switzerland), P.E. Dellinger (USA)

Contributors: A. Aasen (Norway), J. Garbino (Switzerland), B.R. Gelfand (Russia), S. Geroulanos (Greece), H. Giamarellou (Greece), N.N. Klimko (Russia), P. Montravers (France), A. Rodloff (Germany), S.B. Yakushin (Russia).

новополагающих принципов применения их в хирургии именно в стационарах должно стать инструментом сдерживания антибиотикорезистентности.

**Политика применения антибиотиков направлена на:**

- повышение качества оказания медицинской помощи хирургическим пациентам путем разумного использования антибиотиков для профилактики и лечения;
- сдерживание появления и распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов;
- повышение уровня образования медицинского персонала в вопросах применения антибиотиков, в том числе путем создания руководств и рекомендаций по антибактериальной терапии;
- оптимизацию использования ресурсов системы здравоохранения.

### **Внедрение политики применения антибиотиков**

Эффективное внедрение политики применения антибиотиков требует создания Национального экспертного комитета. Задачей этого комитета должна быть разработка рекомендаций по формированию политики рационального применения антибиотиков и контролю за реализацией ее основных положений на практике. В свою очередь в каждом лечебном учреждении должен быть сформирован *Формулярный комитет*, который на основе национальных рекомендаций и локальных данных по антибиотикорезистентности основных возбудителей будет разрабатывать локальную политику применения антибиотиков.

Для внедрения политики применения антибиотиков на местном уровне необходимо в каждом стационаре создать *Комитет по антибактериальной политике стационара*. Являясь подразделением *Формулярного комитета* или группой по инфекционному контролю, этот комитет должен отвечать за формирование антибактериальной политики и осуществлять контроль за ее внедрением.

Основными задачами *Комитета по антибактериальной политике* стационара являются:

- разработка/обновление больничного формуляра антибиотиков;
- разработка/обновление протоколов по профилактике и эмпирической/этиотропной терапии инфекций и широкое внедрение их в клиническую практику стационара;
- разработка, проведение и оценка эффективности мероприятий, направленных на предотвращение необоснованно широкого использования антимикробных препаратов путем:

- оценки адекватности используемых показаний для назначения антибиотиков,

- ограничения длительности назначения антибиотиков с профилактической и лечебной целью;

- организация непрерывного образования медицинского персонала стационара по вопросам диагностики и лечения инфекций, контроля за антибиотикорезистентностью и экономической эффективности антимикробной терапии;

- надзор за антибиотикорезистентностью на основе данных, предоставляемых микробиологической лабораторией;

- контроль за интенсивностью использования антибиотиков (в стационаре в целом или отдельными врачами) исходя из данных, предоставляемых аптекой, с сообщением о полученных результатах администрации стационара;

- взаимодействие между врачами стационара, клиническими микробиологами, клиническим фармакологом и группой по инфекционному контролю.

Состав *Комитета по антибактериальной политике* зависит от условий и потребностей каждого конкретного стационара. В него должны входить врачи стационара (в том числе специалист по инфекционным заболеваниям\*), медсестры, клинический фармаколог, врач-бактериолог, клинический эпидемиолог (или члены группы по инфекционному контролю) и представители администрации стационара.

Чрезвычайно большое значение для создания в каждом конкретном стационаре адекватной политики применения антибиотиков имеет подход так называемых «согласованных решений». Для разработки такой политики группа по инфекционному контролю в каждом стационаре должна приглашать 1–2 хирургов, специализирующихся в разных областях, которые будут разрабатывать собственные локальные рекомендации по профилактике и антибактериальной терапии соответствующих хирургических инфекций.

### **Антибиотики в больничном формуляре**

В каждом стационаре должен быть разработан перечень антибиотиков, который будет входить в больничный формуляр лекарственных средств. Он должен содержать информацию не о всех существующих антибиотиках, а только о тех антимикробных препаратах (с указанием активных веществ и торговых названий препаратов), которые будут использоваться в данном стационаре.

\* Специалист по инфекционным заболеваниям – это врач, занимающийся лечением всех инфекционных патологий. В России данная специальность отсутствует; в большинстве стационаров эту функцию берут на себя клинические фармакологи.

При этом обязательно должны быть отдельно перечислены антибиотики выбора и антибиотики резерва (формуляр альтернативной замены). Для каждого антибиотика следует указывать стандартные режимы дозирования и стоимость одного дня лечения.

Перечень антибиотиков в больничном формуляре должен регулярно пересматриваться и обновляться по мере изменения локальных данных по антибиотикорезистентности и ситуации на фармацевтическом рынке.

## II. Антибиотикорезистентность

Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам становится все более серьезной проблемой здравоохранения, которая может значительно препятствовать эффективному лечению пациентов с инфекциями. Не вызывает сомнения тот факт, что в настоящее время, несмотря на существование сотен антимикробных препаратов, человек может умереть от инфекции, вызванной полирезистентными штаммами микроорганизмов.

К факторам, способствующим развитию антибиотикорезистентности, относятся: назначение антибиотиков в недостаточных (неэффективных) дозах; применение необоснованно длительных курсов антибиотикотерапии; использование антибиотиков для лечения вирусных инфекций и неинфекционных патологий; применение антибиотиков широкого спектра действия в ситуациях, когда могут эффективно использоваться антибиотики с узким спектром действия.

Общепризнанно, что развитие антибиотикорезистентности в определенной степени является результатом неадекватного использования антимикробных препаратов. В настоящее время доказано несколько положений, указывающих на связь между необоснованно широким и неадекватным использованием антибиотиков в стационаре и развитием антибиотикорезистентности у нозокомиальных штаммов микроорганизмов. Среди них:

- резистентность к антибиотикам значительно шире распространена среди нозокомиальных штаммов микроорганизмов, чем среди штаммов, вызывающих внебольничные инфекции;
- отделения стационара с наиболее интенсивным использованием антибиотиков характеризуются наибольшей распространенностью антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов;
- с увеличением длительности антибактериальной терапии, получаемой в стационаре, у пациента возрастает вероятность колонизации/инфекции антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов как следствие селективного давления антибиотиков;

- назначение субоптимальных доз антимикробных препаратов повышает риск колонизации или развития суперинфекции, вызванной антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов.

### Что должен делать хирург для предотвращения распространения антибиотикорезистентности?

Для того чтобы сдержать появление и распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов каждый хирург должен:

- соблюдать правила мытья рук;
- точно клинически диагностировать инфекционный процесс и стараться брать материал от больного для бактериологического исследования до начала антибактериальной терапии;
- назначать антибиотики с учетом происхождения инфекции (внебольничная или нозокомиальная), национальных и локальных данных по эпидемиологической ситуации и профилю антибиотикорезистентности;
- назначать только те антибиотики, которые входят в больничный формуляр;
- не использовать антибиотики широкого спектра действия в ситуациях, когда доступны антибиотики узкого спектра, обладающие по меньшей мере сходной эффективностью;
- проводить коррекцию стартовой эмпирической терапии в зависимости от динамики состояния пациента и на основании результатов микробиологического исследования;
- назначать, по возможности, короткие курсы антимикробной терапии с доказанной эффективностью применяемых лекарств;
- не использовать системные антибиотики для местного лечения;
- изолировать госпитализированных пациентов, инфицированных или колонизированных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, такими как метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE), грамотрицательные бактерии – продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС);
- тесно сотрудничать с клиническими микробиологами, группой по инфекционному контролю (или клиническим эпидемиологом) и членами *Комитета по антибактериальной политике* стационара.

### Надзор за антибиотикорезистентностью

Знание локальных или региональных данных по антибиотикорезистентности наиболее распространенных возбудителей позволяет более адекватно использовать антибиотики при эмпирической тера-

пии (например, при тяжелых инфекциях, когда антибактериальная терапия должна быть начата еще до получения результатов бактериологического исследования и определения чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам).

Надзор за антибиотикорезистентностью базируется на микробиологической диагностике. Результаты рутинной работы клинической микробиологической лаборатории и специальных эпидемиологических исследований (например, исследования распространенности инфекций) необходимы для мониторинга резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.

В рамках всего стационара или в отделениях высокого риска развития нозокомиальных инфекций, таких как отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и хирургические отделения, надзор за антибиотикорезистентностью проводится только в отношении так называемых «проблемных» микроорганизмов (например, MRSA, VRE, продуценты БЛРС). Он также может проводиться целенаправленно в отдельных группах пациентов или среди пациентов с определенными видами инфекции.

Наиболее важными результатами надзора за антибиотикорезистентностью являются:

- получение локальных данных по антибиотикорезистентности наиболее распространенных возбудителей нозокомиальных инфекций;
- раннее выявление значимых тенденций развития резистентности возбудителей к антимикробным препаратам;
- своевременное выявление вспышек и эпидемий нозокомиальных инфекций.

### **III. Взаимодействие хирургов и клинических микробиологов**

#### **Цели микробиологической диагностики в хирургии**

Адекватная антибактериальная терапия хирургических инфекций требует качественной микробиологической диагностики. Проведение микробиологических исследований преследует две основные цели:

- предоставление информации, необходимой для диагностики и лечения;
- предоставление эпидемиологических данных.

#### **Когда и как следует проводить микробиологическое исследование интраоперационного материала?**

Целесообразность проведения культурального исследования материала, полученного интраоперационно, для адекватного выбора антибактериаль-

ной терапии у пациентов с внебольничными хирургическими инфекциями остается спорным вопросом. В то же время у пациентов с нозокомиальными хирургическими инфекциями рекомендуется проводить микробиологическое исследование и определять чувствительность выделенного возбудителя к антибиотикам.

Для установления точного микробиологического диагноза необходимо направлять образцы, взятые непосредственно из очага инфекции во время хирургического вмешательства. У пациентов с очевидной хирургической инфекцией следует получить все доступные виды клинического материала во время операции.

#### **Как получить качественный клинический материал для микробиологического исследования**

Чтобы обеспечить возможность проведения адекватного исследования материала и анализа полученных результатов хирург должен предоставить микробиологам полные и клинически значимые сведения о пациенте и полученных образцах.

Необходимо подчеркнуть, что культуральное исследование дренажей и их содержимого не всегда дает достоверную диагностическую информацию.

Направление на микробиологическое исследование должно содержать следующие данные:

- ФИО хирурга, направившего материал в лабораторию, которому должны быть сообщены результаты исследования;
- ФИО, возраст пациента и его местонахождение;
- клиническая картина предполагаемой инфекции, которая не должна ограничиваться только такими краткими и неопределенными описаниями, как «отделяемое из раны» или «язва нижней конечности», поскольку они не представляют собой адекватной информации и не указывают на локализацию инфекции;
- вид клинического материала (например, средняя порция мочи);
- обязательное указание антибактериальных препаратов, которые пациент получает в настоящее время или получал в течение предшествующих 7 дней.

#### **В каких ситуациях следует проводить культуральное исследование в послеоперационном периоде?**

Абсолютным показанием для проведения в послеоперационном периоде культурального исследования у хирургических пациентов является наличие очевидных признаков развития инфекции в об-

ласти хирургического вмешательства (лихорадка, гнойное отделяемое из операционной раны).

Дополнительное микробиологическое исследование материала у пациентов с подтвержденной инфекцией в области хирургического вмешательства следует выполнять только в том случае, если отсутствует клинический эффект от проводимой антибактериальной терапии, то есть симптомы инфекции не имеют тенденции к разрешению. В данной ситуации результаты микробиологического исследования могут служить основой для смены режима антибактериальной терапии, которую следует проводить после получения результатов посева и определения чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам.

### **Следует ли проводить рутинное культуральное исследование на анаэробы?**

Рутинное исследование на анаэробы является неоправданным мероприятием. Логическим обоснованием такого мнения является высокая стоимость метода, применение которого требует наличия специального оборудования и материалов. Квалифицированный хирург должен предполагать анаэробную этиологию инфекции, исходя из данных о локализации процесса и вероятного источника инфекции. Эти данные, наряду с клинической картиной заболевания, позволяют своевременно назначить с целью профилактики или лечения соответствующие антибиотики с антианаэробной активностью. Более того, простым и недорогим методом исследования, позволяющим заподозрить наличие анаэробов, является микроскопия окрашенных по Граму мазков клинически значимого материала. Обнаружение смешанной «фекальной» флоры, как правило, указывает на наличие анаэробов. В этой ситуации никаких дополнительных лабораторных исследований не требуется. Хирург должен назначить антибиотики, активные в отношении как аэробов, так и анаэробов.

### **IV. Антибиотикопрофилактика в хирургии**

Инфекции кожи и мягких тканей в области хирургического вмешательства являются достаточно частым осложнением любой операции. Тем не менее в большинстве случаев развития послеоперационных инфекционных осложнений можно избежать. Микробная контаминация тканей области хирургического вмешательства неизбежна, при этом источником ее может быть как собственная микрофлора пациента, так и микроорганизмы, находящиеся в окружающей среде, включая микрофлору членов операционной бригады. Практически почти все хирургические пациенты имеют один или более

факторов риска развития инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), которые должны выявляться и учитываться хирургами.

В целом, риск ИОХВ у конкретного пациента может быть рассчитан на основании трех показателей: 1) класс операции по степени бактериальной контаминации; 2) степень операционного риска (согласно критериям Американского общества анестезиологов); 3) длительность операции.

При поступлении в стационар кожа и слизистые оболочки пациента часто контаминируются нозокомиальными штаммами микроорганизмов. Очевидно, что длительное пребывание в стационаре до операции является одним из факторов риска развития ИОХВ. В связи с тем, что длительность пребывания в стационаре является потенциально предотвратимым фактором риска ИОХВ, большинство хирургических вмешательств и операций рекомендуется проводить, по возможности, непосредственно в день госпитализации или в центрах амбулаторной хирургии.

### **Что такое периоперационная антибиотикопрофилактика?**

Антибиотикопрофилактика в хирургии (периоперационная антибиотикопрофилактика) является стандартом оказания медицинской помощи при многих хирургических вмешательствах. Антибиотикопрофилактика в хирургии – это «очень короткий курс» антибиотиков, который *начинается непосредственно перед операцией*. Периоперационная антибиотикопрофилактика является не попыткой «стерилизовать» ткани, а дополнительным мероприятием, проводимым в строго определенное время и направленным на снижение микробной контаминации тканей во время операции до уровня, при котором не могут быть преодолены защитные механизмы макроорганизма.

### **Показания для периоперационной антибиотикопрофилактики**

Назначение антибиотиков с профилактической целью хирургическим пациентам рекомендуется в двух случаях: 1) когда имеется высокий риск развития инфекции в послеоперационном периоде; 2) пациентам с низким риском развития инфекции, но которая, однако, сопровождается тяжелыми последствиями.

Наиболее простой способ определения показаний для проведения антибиотикопрофилактики заключается *в использовании традиционной классификации хирургических ран (операций)*, учитывающей клинические характеристики, на основании которых можно предположить степень интрао-



перационной микробной контаминации тканей. Хирург принимает решение о необходимости проведения периоперационной антибиотикопрофилактики еще до операции на основании установления ее класса.

**Хирургические вмешательства с высоким риском развития послеоперационных инфекционных осложнений:** плановые «условно-чистые» операции без использования имплантатов и некоторые «контаминированные» операции. Проведение антибиотикопрофилактики требуется при всех операциях, в ходе которых осуществляется вскрытие полого органа. Некоторые плановые «условно чистые» операции, такие как резекция толстой кишки, передненижняя и брюшно-промежностная резекция прямой кишки, требуют дополнительных предоперационных профилактических мероприятий, называемых «подготовкой кишечника». Она направлена на удаление из кишечника его содержимого и снижение количества обитающих в нем микроорганизмов. Подготовка кишечника заключается в назначении за день до операции очистительных клизм и слабительных средств, а также пероральных антибиотиков с низкой системной биодоступностью (см. главу «Селективная деконтаминация кишечника»).

**Операции, в ходе которых рассекаются неинфицированные ткани, не вскрываются полые органы и не обнаруживаются признаки воспаления или инфекции.** Показаниями для профилактического назначения антибиотиков при «чистых» операциях являются:

- любые операции, связанные с имплантацией сосудистых протезов (например, аортокоронарное шунтирование, операции на нижних конечностях с использованием венозных протезов) или протезов суставов;
- любые операции, при которых развитие ИОХВ (разреза или органа/полости) сопровождается высоким риском для пациента (например, нейрохирургические операции, операции на сердце, операции на молочной железе).

Экстренные «чистые» операции и экстренное кесарево сечение, которое считается «условно чистой» операцией, также являются показанием для периоперационной антибиотикопрофилактики.

Антибиотикопрофилактика не показана при плановых и экстренных операциях, классифицированных как «контаминированные» и «грязные». В этих случаях пациенты, как правило, получают курс антибактериальной терапии по поводу первичной хирургической инфекции, который начинается до операции и продолжается в послеоперационном периоде.

## **В каких случаях не показана периоперационная антибиотикопрофилактика?**

Профилактическое назначение системных антибиотиков не показано: 1) при большинстве «чистых» хирургических вмешательств (за исключением указанных выше), при которых не предполагается бактериальная контаминация тканей или использование имплантатов; 2) при операциях с очень низким риском развития инфекционных осложнений (менее 1%) и/или низкой вероятностью тяжелых последствий, связанных с развитием ИОХВ (например, при небольших операциях на коже и мягких тканях).

## **Выбор антибиотика для периоперационной антибиотикопрофилактики**

В особых ситуациях выбор антибиотика должен основываться на локальных данных по наиболее распространенным возбудителям ИОХВ при данной операции и их чувствительности к антимикробным препаратам. Например, ванкомицин может быть препаратом выбора только при операциях с использованием имплантатов и только в стационарах с распространенностью метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*, превышающей 15%.

По возможности, должен использоваться один препарат.

Оптимальными режимами антибиотикопрофилактики являются:

- для большинства «чистых» и «условно чистых» операций – цефалоспорины I (цефазолин) или II (цефуросим) поколения;
- для «контаминированных» операций:
  - на органах желудочно-кишечного тракта до терминального отдела подвздошной кишки – цефалоспорины I или II поколения (цефазолин или цефуросим);
  - на органах желудочно-кишечного тракта ниже дистального отдела подвздошной кишки, желчевыводящих путях, органах репродуктивной системы, ЛОР-органах – ингибиторозащищенные аминопенициллины (амксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или цефалоспорины I–II поколения + антианаэробный препарат (метронидазол).

Цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, азтреонам и фторхинолоны, имеющие более высокую стоимость, не должны использоваться для периоперационной антибиотикопрофилактики.

## **Дозирование антибиотиков, путь и время введения**

В большинстве случаев для периоперационной профилактики используется одна полная терапев-

тическая доза антибиотика. Антибиотик вводится внутривенно. Не следует вводить антибиотик одновременно с растворами для замещения ОЦК в связи с возможностью контаминации и возникновения ошибок, связанных с дозированием антибиотика.

Первая доза антимикробного препарата должна быть введена до операции (за 30–60 мин до разреза), чтобы к моменту разреза кожи в крови и тканях были созданы бактерицидные концентрации. Оптимальное время введения антибиотика с профилактической целью – вводная анестезия, то есть до контаминации тканей микроорганизмами. Это позволяет добиться того, что максимальные сывороточные и тканевые концентрации будут поддерживаться на протяжении всей операции и в большинстве случаев еще в течение нескольких часов после закрытия раны. Необоснованным является введение антибиотиков с профилактической целью более чем за 1 ч до операции, и тем более нецелесообразно проведение антибиотикопрофилактики после закрытия раны и в послеоперационном периоде.

В случае если адекватные сывороточные концентрации антибиотика поддерживаются на протяжении всей операции, как правило, достаточно однократного введения препарата. При массивном кровотечении или при длительности операции более 3 ч антибиотик должен вводиться повторно с интервалами, равными 2–3 периодам его полувыведения. При плановых операциях увеличение продолжительности профилактического введения антибиотиков более 24 ч не показано.

Существует лишь несколько исключений из общих правил проведения периоперационной антибиотикопрофилактики – в отношении дозирования и времени введения препаратов. Так, показано, что для достижения оптимального эффекта пациентам с ожирением следует вводить более высокие дозы антибиотиков. В частности, при массе тела более 90 кг при проведении антибиотикопрофилактики целесообразно назначать двойную дозу антибиотика. При операции кесарева сечения антимикробный препарат вводят матери внутривенно сразу после пережатия пуповины, а при операциях, во время которых необходимо использовать жгут, профилактическое введение всей дозы антибиотика следует завершить к моменту его наложения.

### **Ошибки при проведении антибиотикопрофилактики**

Профилактическое назначение антибиотиков хирургическим пациентам, как правило, оказывается неэффективным и, следовательно, ненужным в тех ситуациях, когда сохраняется высокая вероят-

ность повторной контаминации тканей в послеоперационном периоде, например:

- у пациентов с трахеостомой и интубированных пациентов (не позволяет предотвратить развитие инфекций нижних дыхательных путей);
- у пациентов с постоянными мочевыми катетерами;
- у пациентов с центральными сосудистыми катетерами;
- у пациентов с дренажами плевральной и брюшной полости;
- у большинства пациентов с открытыми ранами, включая ожоговые раны.

Несмотря на то, что эти пациенты имеют высокий риск развития инфекции, хирург не должен продолжать антибиотикопрофилактику свыше 24 ч после операции. Необходимо тщательно наблюдать таких пациентов и назначать антимикробные препараты только при констатации инфекции по результатам культурального исследования и определения чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. Увеличение длительности профилактического назначения антибиотиков не только не оправданно, но и является основным фактором, способствующим появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также повышению частоты нежелательных лекарственных реакций.

Сложность операции, длительные и обширные хирургические вмешательства, тяжелое состояние пациента также не являются показаниями для продолжения антибиотикопрофилактики более 24 ч после операции.

Следует подчеркнуть, что периоперационная антибиотикопрофилактика является дополнением, а не альтернативой хирургической технике или принципам асептики и антисептики, которые должны строго соблюдаться. Антибиотикопрофилактика не должна служить средством, «прикрывающим» нарушения правил асептики при «чистых» операциях. Использование инородных материалов и дренажей, неаккуратное сопоставление тканей, сдавление тканей сильно затянутыми швами, оставление нежизнеспособных тканей, гематом и сером – все это повышает риск развития инфекции в послеоперационном периоде. Однако большинство из этих факторов может быть устранено тщательным соблюдением хирургической техники.

### **Антибиотикопрофилактика бактериального эндокардита в хирургии**

В настоящее время антибиотикопрофилактика эндокардита у пациентов с протезированными клапанами сердца, клапанными пороками сердца или

другими структурными аномалиями сердца является обязательной. Однако количество доказательных данных в пользу целесообразности этой широко распространенной практики ограничено. Патологическим обоснованием необходимости проведения профилактики эндокардита является тот факт, что некоторые хирургические вмешательства сопровождаются развитием транзиторной бактериемии. Это может стать причиной эндокардита, развитие которого можно предотвратить профилактическим назначением антимикробных препаратов.

К группам высокого риска развития эндокардита после стоматологических манипуляций, хирургических вмешательств на верхних дыхательных путях, органах желудочно-кишечного тракта и мочевых путях, относятся: пациенты с перенесенным эндокардитом, протезированными клапанами сердца, сложными врожденными пороками сердца с цианозом, с шунтами для гемодинамической разгрузки легочного кровотока, имплантатами после операций по поводу дефекта межпредсердной перегородки, дефекта межжелудочковой перегородки и коарктации аорты, приобретенными (например, ревматическими) клапанными пороками сердца, гипертрофической кардиомиопатией, пролапсом митрального клапана с регургитацией или утолщением его створок.

Наиболее распространенными возбудителями эндокардита у пациентов после стоматологических манипуляций и хирургических вмешательств на верхних дыхательных путях являются зеленящие стрептококки, после операций на ЖКТ и мочеполовых путях – энтерококки.

Препаратом выбора для профилактики бактериального эндокардита, согласно рекомендациям Американской и Британской кардиологических ассоциаций, является амоксициллин. У пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин рекомендуется использовать клиндамицин.

### **Надзор за инфекциями в области хирургического вмешательства**

Эпидемиологический надзор за ИОХВ с предоставлением его результатов хирургам является важным компонентом стратегии по снижению частоты ИОХВ. Эффективная программа надзора за ИОХВ включает: 1) использование стандартных определений при развитии ИОХВ (общепринятые критерии ИОХВ); 2) адекватные методы наблюдения; 3) стратификацию эпидемиологических показателей ИОХВ в соответствии с факторами риска; 4) предоставление отчетов по полученным результатам.

Для выявления пациентов с ИОХВ могут использоваться (отдельно или в комбинации) два метода: 1) непосредственное наблюдение за состоянием области хирургического вмешательства хирургом, специально обученной медицинской сестрой или членом группы по инфекционному контролю; 2) выявление ИОХВ специалистами по инфекционному контролю путем анализа отчетов микробиологической лаборатории, историй болезни и бесед с медицинским персоналом. Непосредственное наблюдение за областью хирургического вмешательства является наиболее точным методом надзора за ИОХВ.

Все ИОХВ могут быть классифицированы на «потенциально предотвратимые» и «непредотвратимые». «Потенциально предотвратимой» считается инфекция, в отношении которой при изучении конкретной ситуации установлено, что определенные мероприятия, которые достоверно снижают риск ее развития, могли быть, но не были проведены у данного пациента. «Непредотвратимая» инфекция – это инфекция, для предотвращения развития которой были исчерпаны все возможные меры. Мониторинг «потенциально предотвратимых» инфекций с предоставлением его результатов хирургам и выявлением причин, по которым соответствующие профилактические мероприятия не были выполнены, позволяет провести анализ ошибок и разработать стратегию, направленную на то, чтобы избежать их в будущем. Подобная программа должна быть разработана таким образом, чтобы в конечном итоге свести к нулю частоту «потенциально предотвратимых» ИОХВ.

### **V. Антибактериальная терапия хирургических инфекций**

#### **Основные различия между антибиотико-профилактикой и антимикробной терапией в хирургии**

Важно отличать ситуации, в которых показано назначение антибиотиков с профилактической целью, от ситуаций, при которых необходимо проведение курсов антибактериальной терапии. Эти ситуации требуют использования различных препаратов и разной длительности назначения антибиотиков. Профилактическое назначение антибиотиков в хирургии показано только для проведения периоперационной профилактики. Антибиотико-профилактика, начинаясь непосредственно перед хирургическим вмешательством, не должна проводиться более 24 ч после операции, так как она не имеет целью предотвращение развития ИОХВ, свя-

занной с контаминацией тканей в послеоперационном периоде. Необоснованно продолжительное использование антибиотиков с целью профилактики приводит к развитию антибиотикорезистентности и может стирать клиническую картину развивающейся хирургической инфекции, затрудняя установление диагноза и своевременное назначение адекватного лечения.

В противоположность антибиотикопрофилактике, антимикробная терапия первичной хирургической инфекции, начинаясь, как правило, еще в предоперационном периоде, продолжается более 24 ч после операции и направлена на лечение **подтвержденной** хирургической инфекции.

При первичной хирургической инфекции пациенты, у которых отмечается распространение инфекции за пределы первичного очага, должны получать антибиотики с целью лечения, то есть в течение более 24 часов. И наоборот, у пациентов с очагом воспаления или инфекции, который может быть радикально удален во время операции (ограниченная локальная инфекция), достаточным считается проведение только периоперационной антибиотикопрофилактики, то есть назначение антибиотиков в течение не более 24 часов. Наличие распространенной инфекции, подтвержденной интраоперационно (например, обнаружение во время операции гноя или инфицированной перитонеальной жидкости), является абсолютным показанием для назначения антибактериальной терапии, так как эти пациенты рассматриваются как пациенты с доказанной хирургической инфекцией.

Несмотря на принципиальные различия между терапевтическим и профилактическим назначением антибиотиков в хирургии, имеются ситуации, при которых назначение антибиотиков попадает в так называемую «переходную зону». Например, считается адекватным назначение антибиотиков в течение не более 24 ч у многих пациентов с травматическими и ятрогенными перфорациями кишечника (перфорация толстой кишки во время эндоскопического исследования или случайное вскрытие просвета тонкой кишки во время операции), а также у пациентов с гастродуоденальными перфорациями, оперированных в экстренном и неотложном порядке. Тем не менее существует единое мнение экспертов, что пациенты с перфорациями тонкого/толстого кишечника и гастродуоденальными перфорациями, оперированные соответственно более чем через 12 и 24 ч с момента перфорации, рассматриваются как пациенты с первичной интраабдоминальной инфекцией, по поводу которой они должны получать антибактериальную терапию.

## **Показания для антибактериальной терапии у хирургических пациентов**

Системная антимикробная терапия показана пациентам с подтвержденной первичной (т. е. развившейся до операции) хирургической инфекцией, а также отдельным категориям пациентов с ИОХВ.

Решение о необходимости назначения антибиотиков с целью лечения ИОХВ принимается на основании клинической картины инфекции и класса ИОХВ (согласно традиционной классификации). В большинстве случаев развития поверхностной ИОХВ в области разреза без признаков системного воспалительного ответа проведение системной антибактериальной терапии не требуется. Напротив, при глубоких ИОХВ разреза и ИОХВ органа/полости, а также при любых ИОХВ с системными симптомами инфекции необходимо назначение антибиотиков.

Необходимо подчеркнуть, что первичным мероприятием при развитии ИОХВ должно быть взятие клинического материала для культурального исследования. При этом **основным необходимым методом лечения ИОХВ является дренирование раны и/или санация очага инфекции**. Антибактериальная терапия показана в качестве дополнения к адекватному хирургическому вмешательству и только при наличии системных признаков инфекции.

## **Всегда ли послеоперационная лихорадка связана с развитием инфекции?**

Инфекции в области хирургического вмешательства, например, такие как ИОХВ разреза и, в более редких случаях, интраабдоминальные абсцессы, как правило, не выявляются в первые 5–10 дней после операции. В то же время у этих пациентов в раннем послеоперационном периоде часто развивается лихорадка. Однако, несмотря на то, что лихорадка является частым симптомом инфекции, существует большое количество неинфекционных причин для ее появления после операции.

Повышение температуры достаточно часто наблюдается у оперированных пациентов, однако оно не всегда является признаком развития инфекционного осложнения или требует проведения дополнительных диагностических мероприятий. Специфическая причина лихорадки в первые 24 ч после операции определяется менее чем у 20% пациентов. Необходимо помнить, что повышение температуры может быть обусловлено нормальной реакцией организма на операционную травму. Посттрансфузионные реакции и реакции на введение лекарственных средств также могут служить причиной ранней послеоперационной лихорадки. Наличие гематомы часто сопровождается развитием умеренной лихо-

радки. Причиной повышения температуры также может быть воспаление в области сосудистого катетера после введения растворов или лекарственных препаратов, обладающих раздражающим действием. Тромбоз глубоких вен конечностей может сопровождаться умеренной лихорадкой, которая обычно появляется не ранее 5-х суток после операции.

### **Основные принципы антибактериальной терапии хирургических инфекций**

При назначении антибактериальной терапии каждый хирург должен строго соблюдать следующие рекомендации, позволяющие эффективно лечить пациентов и сдерживать развитие антибиотикорезистентности:

- использовать антибиотики, обладающие высокой активностью в отношении выделенного или предполагаемого возбудителя инфекции (по возможности следует использовать антибиотики узкого спектра);
- системные антибиотики не должны применяться местно;
- антибиотики следует назначать в адекватных дозах с соблюдением оптимального пути введения и режима дозирования;
- не использовать новые дорогостоящие антибиотики в тех ситуациях, когда традиционные более дешевые препараты обладают сходной эффективностью.

### **Эмпирическая и направленная (этиотропная) антибактериальная терапия**

Необходимо проводить различия между **направленной** и **эмпирической терапией**.

В тех случаях, когда возбудитель инфекции неизвестен, назначается эмпирическая антимикробная терапия, выбор которой основывается на локализации и виде инфекции, а также исходя из предполагаемого спектра наиболее вероятных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам.

При получении данных о выделенном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам появляется возможность проведения коррекции терапии, назначения препарата в соответствии с результатами антибиотикограммы, то есть проводить целенаправленную терапию.

### **Пути введения антибиотиков**

Адекватными способами применения антимикробных препаратов в хирургии являются парентеральный (внутримышечный, внутривенный) и пероральный пути введения. Местное использование антибиотиков допускается только в исключительных случаях.

Как только позволяет состояние пациента, следует стремиться к переходу с парентерального на пероральный путь введения антибиотика (в случае его высокой биодоступности при приеме внутрь). В то же время прием препаратов внутрь не может быть назначен пациентам с нарушением сознания, рвотой, дисфагией и не рекомендуется при нарушениях функции желудочно-кишечного тракта, которые могут повлиять на биодоступность препарата.

Другие пути введения антибиотиков являются неадекватными, в связи с чем не должны применяться на практике. Введение антибиотиков непосредственно в брюшную или плевральную полость во время операции не позволяет достичь адекватных тканевых концентраций в месте локализации инфекции. Увеличение количества вводимого антибиотика приводит к развитию системных нежелательных реакций.

### **Местное применение антибиотиков в хирургии**

Использование местных форм антибиотиков в определенных случаях может быть эффективно при лечении инфицированных ран. Тем не менее: 1) комбинация местных и системных антибактериальных препаратов не обладает большей эффективностью, чем использование только системных антибиотиков и 2) изолированное применение местных антибиотиков часто уступает по эффективности системной антибактериальной терапии.

При проведении местной антибактериальной терапии желательно не использовать антибиотики, предназначенные для системного применения. При невозможности избежать местного применения системных антибиотиков следует помнить, что определенная часть их будет поступать в кровоток, что увеличивает риск развития системных нежелательных реакций и способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов. В идеале, при проведении местной антибактериальной терапии следует использовать только те антибиотики, которые не могут применяться системно (например, мупироцин, сульфадiazин серебра).

За исключением ожоговых ран, местное применение системных антимикробных препаратов (обкалывание раны, введение в дренажные трубки, орошение полостей во время операции) с целью профилактики или лечения ИОХВ является порочной хирургической практикой и не может сравниться по эффективности с парентеральным назначением антибиотиков. Местное применение системных антибиотиков в большинстве случаев не позволяет создать оптимальные бактерицидные

концентрации препарата в очаге инфекции и окружающих тканях, что приводит к формированию антибиотикорезистентности у микроорганизмов.

### Деэскалационная терапия

Неадекватная эмпирическая терапия является серьезным фактором риска развития летального исхода при тяжелых бактериальных инфекциях, особенно нозокомиальных. Таким образом, адекватная стартовая терапия представляет собой важный фактор, определяющий исход заболевания у этих пациентов.

Деэскалационная терапия – это стратегия лечения, в основе которой лежит принцип, согласно которому оптимальным режимом терапии для пациентов с тяжелыми инфекциями является эмпирическая терапия антибиотиком широкого спектра или комбинацией антибиотиков, которые охватывают всех наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и преодолевают наиболее вероятные механизмы резистентности. Такой подход имеет целью избежать высокой частоты летальных исходов, связанных с назначением неадекватной антимикробной терапии у пациентов с тяжелыми, особенно нозокомиальными, инфекциями. Примерами показаний для деэскалационной терапии являются нозокомиальная пневмония и тяжелые послеоперационные инфекции.

Деэскалационная терапия проводится в 2 этапа.

**Первый этап** предполагает эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия или комбинации антибиотиков. Основная концепция состоит в том, что при первом подозрении на инфекцию следует назначить антибиотик широкого спектра, активный в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в том числе (в ряде случаев) и анаэробов. Это позволяет снизить летальность, предотвратить развитие органной недостаточности и уменьшить длительность пребывания пациента в стационаре. Естественно, что для каждого стационара крайне важно иметь локальные микробиологические данные о наиболее вероятных возбудителях инфекций и их чувствительности к антибиотикам.

**Второй этап** заключается в собственно деэскалации антибактериальной терапии и направлен на проведение более эффективного с экономической точки зрения лечения, а также на максимальное уменьшение вероятности появления резистентных штаммов микроорганизмов. После получения данных о выделенном возбудителе инфекции и его чувствительности к антибиотикам появляется возможность перейти на монотерапию с применением антибиотика направленного действия, менее токсич-

ного или менее дорогостоящего, а также, при необходимости, завершить курс антибактериальной терапии. Все это позволяет избежать лишних экономических затрат, необоснованно длительного назначения антибиотиков, их селективного давления, приводящего к развитию антибиотикорезистентности и клинической неэффективности как следствие неадекватной антибактериальной терапии.

Основные составляющие тактики деэскалации:

- выделение возбудителя и определение его чувствительности к антимикробным препаратам;
- оценка и модификация стартовой терапии на основании результатов микробиологического исследования;
- оценка клинической эффективности проводимой стартовой терапии;
- индивидуализация длительности терапии с учетом характеристик пациента и динамики клинической картины инфекции.

### Ступенчатая терапия в хирургии

Современным и перспективным подходом, позволяющим оптимизировать использование антибиотиков в стационаре, является ступенчатая терапия. Целью этой стратегии является снижение стоимости лечения, связанной с применением антибиотиков, и уменьшение длительности пребывания пациентов в стационаре без ущерба эффективности лечения и качеству оказания медицинской помощи. Ступенчатая терапия – это двухэтапное применение антибиотиков, когда по мере улучшения клинического состояния госпитализированного пациента и появления возможности приема лекарственных препаратов внутрь осуществляют переход с внутривенного/внутримышечного введения стартового(ых) антибиотика(ов) на пероральный прием того же или другого, эквивалентного по эффективности, антибиотика(ов).

При лечении госпитализированных пациентов следует стремиться к назначению преимущественно пероральных антимикробных препаратов. Исключения составляют такие ситуации, как тяжелое состояние пациента, неспособность приема препаратов *per os*, отсутствие сходного по эффективности перорального антибиотика. Показано, что если пациент может принимать антибиотики внутрь и у него нет нарушений функции ЖКТ, то различий в исходах заболевания при использовании эквивалентных препаратов независимо от способа применения (внутривенное введение или пероральный прием) не наблюдается. При принятии решения о проведении ступенчатой терапии более важно учитывать не путь введения, а спектр активности антибиотика, его биодоступность и степень проникновения в ткани.

**Практически все пациенты с нетяжелыми инфекциями антибактериальные препараты должны получать внутрь.**

При переходе с внутривенного на пероральный режим терапии необходимо, чтобы общая длительность курса антибиотиков не превышала таковую при проведении только парентеральной антибиотикотерапии в данной ситуации. Более того, у многих пациентов при отчетливом клиническом улучшении состояния, нормализации температуры и количества лейкоцитов в крови антибиотики можно отменить, не переходя на пероральный режим терапии. Продолжение антибактериальной терапии в данной ситуации является необоснованным.

До 75% госпитализированных пациентов с различными инфекциями теоретически могли бы получать ступенчатую терапию. В контролируемых клинических исследованиях подтверждена эффективность ступенчатой терапии у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, инфекциями кожи и мягких тканей, остеомиелитом, интраабдоминальными инфекциями.

**Длительность антибактериальной терапии**

Определяя оптимальную длительность антимикробной терапии при различных хирургических инфекциях, следует руководствоваться существующими рекомендациями или доказательными данными, имеющимися в литературе. В целом, слишком короткий курс антибактериальной терапии может оказаться неэффективным, но в то же время необоснованное увеличение продолжительности терапии несет опасность развития антибиотикорезистентности, повышает риск развития нежелательных лекарственных реакций, а также увеличивает стоимость лечения. При применении субоптимальных доз в течение неоправданно длительного периода вероятность формирования резистентности к антимикробным препаратам становится еще более высокой.

В настоящее время имеется много доказательств того, что короткие курсы антибиотиков, назначенных в адекватных дозах, по меньшей мере так же эффективны, как ранее широко практиковавшаяся длительная (7–14 дней) антибактериальная терапия хирургических инфекций. Более того, короткие курсы антибиотиков снижают стоимость лечения, уменьшают риск развития нежелательных реакций, сводят к минимуму продолжительность воздействия антибиотиков на бактерии и таким образом снижают селективное давление, являющееся одним из факторов, способствующих развитию антибиотикорезистентности.

В настоящее время существует два основных подхода к определению оптимальной длительности

антимикробной терапии у хирургических пациентов. Первый заключается в использовании стандартов лечения, в которых длительность курса антибиотиков определяется данными, полученными при проведении первичного хирургического вмешательства. Например, пациенты с ограниченными интраабдоминальными инфекциями получают антибиотики всего в течение 2 дней, а пациенты с распространенным перитонитом – до 5 дней.

Альтернативным подходом является определение оптимальной длительности антимикробной терапии на основании динамики симптомов инфекции у пациента. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что отмена антибиотиков при исчезновении клинических симптомов инфекции является таким же эффективным подходом, как использование курсов антибактериальной терапии фиксированной длительности, и приводит в целом к уменьшению продолжительности применения антибиотиков. Таким образом, антибактериальная терапия может быть прекращена при исчезновении таких симптомов инфекции, как лихорадка и/или лейкоцитоз.

На практике часто наблюдается увеличение продолжительности терапии антибиотиками у пациентов с сохраняющейся лихорадкой или лейкоцитозом. Такие пациенты имеют более высокий риск неэффективности терапии. Большинство специалистов считают, что сохранение клинических признаков инфекции к концу определенного периода, необходимого для оценки эффективности терапии, является показанием для проведения дополнительного диагностического поиска очага инфекции, а не для пролонгирования антимикробной терапии.

Антибактериальная терапия хирургической инфекции без адекватного хирургического вмешательства в большинстве случаев неэффективна. Необходимо подчеркнуть, что наиболее важным первичным мероприятием в лечении хирургических инфекций является распознавание необходимости проведения операции.

Увеличение продолжительности курса антибиотикотерапии оправданно только у некоторых пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля над очагом инфекции, то есть когда первичный очаг инфекции не может быть или не был радикально удален во время первичного хирургического вмешательства (например, остеомиелит, панкреонекроз, сальпингит, холангит, дивертикулит).

Тем не менее окончательное решение о длительности антибактериальной терапии определяется видом хирургической инфекции (например, паци-

енты с обширными инфицированными ожогами, как правило, требуют длительных курсов антимикробной терапии, что обусловлено особенностями течения заболевания).

### **Ошибки антимикробной терапии хирургической инфекции**

Одним из серьезных нарушений принципов рационального использования антибиотиков является «слепое» назначение повторных длительных курсов антибиотиков с их периодической заменой, особенно на более мощные антимикробные препараты. Смена антибиотика показана только в тех случаях, когда, несмотря на радикальное удаление очага инфекции, сохраняются клинические симптомы инфекции через 72 ч после назначения антимикробной терапии. В большинстве этих случаев неэффективность лечения связана с резистентностью истинного возбудителя к эмпирической антибактериальной терапии. В связи с этим коррекция терапии должна проводиться только на основании результатов культурального исследования и определения чувствительности к антибиотикам выделенного в конкретном случае возбудителя.

Нецелесообразно назначение в послеоперационном периоде курсов системных антибиотиков, особенно после «чистых» и «условно чистых» операций, только для «прикрытия», или «защиты» пациентов при отсутствии у них клинических симптомов и признаков инфекции. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что подобная тактика назначения антибиотиков не предотвращает развитие инфекции и, более того, способствует появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

### **Антибактериальная терапия в условиях отсутствия микробиологической диагностики**

При отсутствии в стационаре клинической микробиологической лаборатории разработка политики применения антибиотиков должна ориентироваться на региональный или национальный формуляр. В условиях ограниченных ресурсов для микробиологической диагностики следует отдавать приоритет исследованию клинического материала от пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями, либо направляющий образцы стационар должен обеспечить проведение микробиологического исследования в другой клинической лаборатории. Не рекомендуется проводить культуральное исследование образцов, взятых из окружающей среды или у медицинского персонала.

### **Использование комбинаций антибиотиков**

В целом при лечении хирургической инфекции предпочтение отдается монотерапии, а не комбинациям антибиотиков, за исключением случаев необходимости использования синергидного эффекта нескольких антибиотиков или расширенного спектра активности, который не может быть достигнут использованием одного препарата. Монотерапия снижает риск лекарственных взаимодействий, частоту ошибок применения препаратов, неадекватного дозирования и нежелательных лекарственных реакций и, как правило, имеет меньшую стоимость, чем комбинированная антибактериальная терапия.

Режимы комбинированной антимикробной терапии должны использоваться в качестве стартовой терапии только в случае предполагаемой полимикробной этиологии хирургической инфекции, когда не доступны антибиотики, которые перекрывают весь спектр предполагаемых возбудителей и могут быть назначены в виде монотерапии. Одной из таких ситуаций является эмпирическая терапия хирургической инфекции, вызванной ассоциацией грамотрицательных аэробов и анаэробов (например, *Bacteroides fragilis*). Такие грамотрицательные микроорганизмы, как *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp., часто являются возбудителями нозокомиальной пневмонии у хирургических пациентов, а также возбудителями интраабдоминальных инфекций и тяжелых инфекций кожи и мягких тканей. Эти микроорганизмы, как правило, характеризуются множественной резистентностью к антибиотикам и требуют назначения терапии препаратами с антисинегной активностью, такими как цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, ципрофлоксацин. Наиболее эффективной антимикробной терапией у пациентов с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa* или *Acinetobacter* spp., до того как будут получены результаты исследования *in vitro* чувствительности выделенных возбудителей, считается назначение двух антибиотиков. Указанные микроорганизмы способны приобретать устойчивость и в ходе лечения антибиотиками. Несмотря на то, что использование комбинации препаратов не может остановить этот процесс, оно позволяет пациенту получать хотя бы один препарат с высокой активностью в отношении возбудителя.

Необходимо помнить, что в случае назначения новых антибиотиков «сверхширокого» спектра действия (например, карбапенемов), которые перекрывают весь спектр предполагаемых возбудителей, комбинирование их с другими антибиотиками (цефалоспорины, метронидазолом) не только не-



целесообразно, но и повышает риск развития антибиотикорезистентности, нежелательных реакций и стоимость лечения. Тем не менее у некоторых пациентов (например, пациенты с тяжелыми инвазивными синегнойными инфекциями) карбапенемы должны использоваться в комбинации с другими антибиотиками. Также исключением является направленная терапия тяжелых полимикробных инфекций, в состав возбудителей которых входят полирезистентные грамположительные микроорганизмы (например, MRSA, VRE).

### **Комбинирование антибиотиков с другими лекарственными средствами (НПВС, антигистаминными препаратами, иммуномодуляторами)**

На практике часто наблюдается комбинирование антибиотиков с такими препаратами, как нестероидные противовоспалительные, антигистаминные средства. Однако в клинических исследованиях было неоднократно показано, что использование антигистаминных препаратов не предотвращает сенсибилизацию организма к антигенам и продуктам жизнедеятельности бактерий. НПВС могут маскировать клиническую картину инфекций, а также резко повышают вероятность лекарственных взаимодействий.

Несмотря на то, что иммуномодуляторы могут рассматриваться в качестве дополнительной терапии инфекций, их использование должно быть ограничено отобранной по строгим показаниям категорией пациентов с подтвержденными нарушениями функции иммунной системы. Более того, при назначении иммуномодулирующих препаратов в сочетании с антибиотиками не должны нарушаться основные принципы антимикробной терапии.

В связи с тем, что в контролируемых клинических исследованиях не было выявлено дополнительных преимуществ использования антибиотиков в комбинации с иммуномодуляторами (и другими упомянутыми выше лекарственными средствами), данный подход не может быть рекомендован для практического использования. Более того, необоснованное использование таких препаратов, как НПВС, антигистаминные средства, повышает затраты на лечение и увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций.

### **Спорные вопросы применения антибиотиков в стационаре**

#### **Селективная деконтаминация кишечника**

*Селективная деконтаминация кишечника (СДК)* была разработана как метод, направленный на сни-

жение частоты летальных исходов, связанных с нозокомиальными инфекциями, вызванными грамотрицательными аэробами у пациентов в ОРИТ. Сущность этого метода состоит в элиминации грамотрицательных микроорганизмов и дрожжевых грибов из ротоглотки и ЖКТ путем использования антибиотиков с низкой при приеме внутрь системной биодоступностью, что позволяет снизить колонизацию тканей этими микроорганизмами и уменьшить риск развития инфекции.

В единичных контролируемых клинических исследованиях была доказана эффективность СДК при операциях на сердце и пищеводе, при трансплантации печени, а также в колоректальной хирургии. Однако в настоящее время не существует единого мнения в отношении целесообразности проведения СДК в перечисленных ситуациях, а также при экстренных операциях, в связи чем этот подход не может быть рекомендован для широкого применения в хирургической практике.

#### **Ротация антибиотиков**

Концепция ротации (циклической смены) антибиотиков определенного класса была предложена как одна из возможных стратегий, направленных на снижение распространенности антибиотикорезистентности в стационаре. Она заключается в том, что определенный класс антибиотиков или отдельный антимикробный препарат исключается из перечня лекарств, используемых в стационаре в течение установленного периода времени, после чего вновь вводится в применяемые схемы терапии. Такой подход позволяет замедлить развитие резистентности у бактерий к антибиотикам, подвергаемым циклической смене. Выбор антимикробных препаратов для использования в схемах ротации основывается на регулярно получаемых локальных данных о наиболее распространенных возбудителях инфекций и их чувствительности к антибиотикам.

Циклическая смена антибиотиков (например, ежеквартальная) приводит к значительному снижению частоты инфекций, вызванных резистентными штаммами как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Летальность, связанная с инфекциями, также снижалась у пациентов, которые получали антибиотики, входящие в схемы ротации.

Использование схем ротации антибиотиков наиболее эффективно, когда она применяется в течение ограниченного времени в отделениях с относительно стабильной нозокомиальной микрофлорой, таких как ОРИТ, однако этот подход требует проведения адекватного микробиологического мониторинга, что связано с монотонным селективным

давлением одного препарата и возможным развитием резистентности к другим классам препаратов за счет передачи генов, обеспечивающих устойчивость. Наконец, увеличение доступности различных классов антибиотиков, возможно, является более эффективной стратегией снижения риска развития резистентности, чем ротация антибиотиков.

### **Применение антибиотиков в амбулаторной хирургии**

Большинство пациентов с хирургическими заболеваниями, в том числе с хирургическими инфекциями, могут получать лечение в центрах амбулаторной хирургии или в условиях поликлиники. В целом не проводится различий между хирургической помощью, оказываемой в этих учреждениях и в стационарах. Именно поэтому основные общепризнанные принципы периоперационной антибиотикопрофилактики и рациональной антимикробной терапии остаются одинаковыми для всех хирургических пациентов и не зависят от места лечения. Тем не менее следует указать на некоторые особенности, касающиеся выбора антибиотиков в условиях амбулаторной хирургии:

- у амбулаторных пациентов с хирургической инфекцией значительно реже, по сравнению с госпитализированными пациентами, возбудителями являются антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов (MRSA, VRE, *P. aeruginosa* и др.), в связи с чем традиционные менее дорогие антимикробные препараты могут так же эффективно использоваться для лечения амбулаторных хирургических пациентов, как и новые антибиотики;
- у большинства пациентов с хирургической инфекцией, получающих лечение в амбулаторных условиях, эффективным является применение пероральных режимов антимикробной терапии.

### **Место противогрибковых препаратов в хирургии**

Инвазивные грибковые инфекции все более часто вносят вклад в заболеваемость и летальность хирургических пациентов. За последние десятилетия возросла частота микозов, а также изменился спектр возбудителей инвазивных грибковых инфекций. Наряду с *Candida* spp., ответственными за большинство случаев микозов, возрастает роль новых, зачастую резистентных к традиционным противогрибковым препаратам, патогенов, таких как *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp. и *Zigomycetes*, в развитии инфекций у хирургических пациентов в ОРИТ.

Факторами, предрасполагающими к развитию инвазивных грибковых инфекций у хирургических

пациентов, являются рецидивирующая или персистирующая перфорация органов ЖКТ, перенесенная обширная операция на органах брюшной полости, инфицированный панкреонекроз, колонизация *Candida* spp., предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра, наличие постоянных катетеров, гемодиализ или азотемия, тяжелые ожоги, сахарный диабет, иммуносупрессивная терапия, тяжелая степень основного заболевания, длительное пребывание в стационаре, полное парентеральное питание.

Ранняя клиническая диагностика инвазивных грибковых инфекций представляет трудности. Клиническая картина этих инфекций неспецифична, а чувствительность существующих диагностических тестов остается низкой. Типичным индикатором инвазивного микоза у пациентов из группы риска является сохранение лихорадки на фоне адекватной антибактериальной терапии.

Выделение грибов из открытых ран, как правило, представляет собой контаминацию, а не истинную инвазию.

Обнаружение *Candida* spp. в интраоперационном материале из брюшной полости ассоциируется с высокой летальностью и осложненным течением послеоперационного периода у хирургических пациентов. Выделение кандид от пациентов с подтвержденным интраабдоминальным абсцессом и перитонитом требует назначения антифунгальной терапии. Антимикотики также должны назначаться пациентам даже с однократным выделением *Candida* spp. из крови, то есть пациентам, у которых зарегистрирован хотя бы один эпизод кандидемии в послеоперационном периоде. У этих пациентов в дальнейшем значительно чаще, по сравнению с пациентами без кандидемии, развиваются системные осложнения, связанные с грибковой инфекцией. Эффективность терапии инвазивных грибковых инфекций обеспечивается как можно более ранним ее назначением. Пациенты хирургических ОРИТ с сохраняющейся на фоне антибактериальной терапии лихорадкой и множественной поверхностной колонизацией грибами, либо наличием грибов в мокроте, лаважной жидкости или моче должны получать эффективную терапию антимикотиками.

Все грибы, выделенные из стерильных в норме локусов и жидкостей организма, включая кровь, перитонеальную жидкость и внутрисосудистую часть сосудистых катетеров, должны быть идентифицированы до вида, что объясняется различной чувствительностью разных видов к антимикотикам. Все грибы, выделенные из мочи у пациентов хирургических ОРИТ, также должны быть идентифицирова-

ны. Наиболее значимыми грибами, которые обладают низкой чувствительностью к противогрибковым препаратам, являются: *Candida krusei*, которая обладает природной резистентностью к флуконазолу и более низкой по сравнению с другими *Candida* spp. чувствительностью к амфотерицину В; *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum*, *Trichosporon* spp. и *Scopulariopsis* spp., которые резистентны к амфотерицину В; *Zigomyces*, которые обладают природной резистентностью ко всем зарегистрированным в настоящее время азолам; *Candida glabrata*, которая часто менее чувствительна к флуконазолу, чем другие *Candida* spp.

Окончательный выбор противогрибкового препарата должен определяться преимущественно риском развития токсических реакций и состоянием функции почек у конкретного пациента на момент начала противогрибковой терапии. Именно поэтому амфотерицин В используется в клинической практике намного реже, чем флуконазол. Кроме того, показано, что у пациентов без нейтропении эффективность флуконазола сходна с таковой амфотерицина В при лечении кандидемии. Тем не менее липосомальные формы амфотерицина В могут использоваться для лечения инвазивных микозов у пациентов с плохой переносимостью или рефрактерных к амфотерицину В, особенно при нарушении функции почек.

В настоящее время новые антимикотики, такие как вориконазол и каспофунгин, являются перспективной альтернативой для лечения грибковых инфекций у хирургических пациентов, особенно в тех случаях, когда большую проблему составляет резистентность к традиционным антимикотикам. Вориконазол – новый препарат из группы триазолов, сходный по структуре с флуконазолом и обладающий более широким спектром активности, включая флуконазолорезистентные штаммы *Candida* spp. и такие грибковые патогены, как *Blastomyces*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. и *Penicillium*

spp. Каспофунгин (класс эхинокандинов) обладает противогрибковой активностью в отношении широкого спектра клинически важных грибов, включая *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Высокая эффективность и низкая токсичность каспофунгина позволяют рассматривать его как препарат выбора для стартовой терапии кандидоза, особенно в случаях подтвержденной или предполагаемой инфекции, вызванной не-*albicans* штаммами *Candida* spp., и у пациентов, ранее получавших с целью лечения или профилактики препараты из группы триазолов.

Первичная профилактика грибковых инфекций флуконазолом в хирургических ОРИТ должна проводиться только у пациентов из группы высокого риска, т.е. у пациентов с рецидивирующей перфорацией органов ЖКТ и несостоятельностью анастомозов. Неабсорбируемые полиеновые антимикотики (нистатин) снижают частоту поверхностных микозов, но не эффективны для предотвращения или лечения инвазивных грибковых инфекций.

### **Заключение**

«Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003» представляет собой единственный в настоящее время документ, рассматривающий общие вопросы адекватного использования антибиотиков у хирургических пациентов. Он отражает согласованное мнение ведущих специалистов в области хирургии, инфекционных болезней, клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

«Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003» не является руководящим или «законодательным» документом, а представляет собой рабочую основу для создания своих собственных рекомендаций (национальных, региональных, локальных) по антибиотикопрофилактике и антибактериальной терапии хирургической инфекции. Предполагается проводить его периодическое обновление по мере появления новых доказательных данных.

УДК 616.94-085.281

## Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования «ИРИС»

Л.С. Страчунский, Д.В. Галкин, Р.С. Козлов, исследовательская группа ИРИС\*

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Целью проспективного многоцентрового исследования явилась оценка эффективности монотерапии цефоперазоном/сульбактамом пациентов с бактериальным сепсисом в различных отделениях многопрофильных стационаров России. В 14 центрах в исследование были включены 127 пациентов с сепсисом, среди которых органная дисфункция была выявлена у 53,5%. Всем пациентам назначался цефоперазон/сульбактам по 4–8 г в сутки в течение 7–14 дней. Оценку состояния пациентов проводили на 3–5-й, 7–14-й и 28–30-й дни исследования. Клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама зарегистрирована у 95,8% пациентов, из них у 76,5% отмечалось выздоровление и у 19,3% – улучшение. Микробиологическое подтверждение инфекции было получено в 57,5% случаев. Чаще всего возбудителями были: представители семейства *Enterobacteriaceae* – 44 (37%) штамма; *Pseudo-*

*monas aeruginosa* – 22 (18,5%); *Enterococcus* spp. – 22 (18,5%); *Staphylococcus aureus* – 19 (16%); другие неферментирующие грамотрицательные бактерии – 12 (10%). Наиболее активными в отношении преобладающей группы возбудителей (*Enterobacteriaceae*) были имипенем и цефоперазон/сульбактам, к которым резистентны были 2,3 и 6,9% штаммов соответственно ( $p > 0,05$ ). Бактериологическая эффективность на 7–14-й дни терапии у 82 (64,6%) пациентов была расценена как «эрадикация». У 4 (3,2%) пациентов связь нежелательных лекарственных явлений с применением препарата была расценена как «вероятная». Цефоперазон/сульбактам на основании результатов данного исследования может быть рекомендован для эмпирической монотерапии бактериального сепсиса.

**Ключевые слова:** сепсис, ОРИТ, цефоперазон/сульбактам, клиническая эффективность, бактериологическая эффективность.

\* О.И. Кречикова<sup>1</sup>, М.В. Эйдельштейн<sup>1</sup>, И.А. Эйдельштейн<sup>1</sup>, А.С. Андреева<sup>1</sup>, А.А. Дёмин<sup>2</sup>, В.Н. Ильина<sup>3</sup>, А.М. Мануйлов<sup>4</sup>, Н.В. Власова<sup>5</sup>, В.А. Руднов<sup>6</sup>, С.М. Розанова<sup>7</sup>, И.В. Смоленов<sup>8</sup>, Д.Н. Бочкарев<sup>8</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>9</sup>, Т.Н. Суборова<sup>10</sup>, С.А. Шляпников<sup>11</sup>, И.С. Ефимова<sup>11</sup>, И.К. Лебедева<sup>11</sup>, Б.Р. Гельфанд<sup>12</sup>, Е.Б. Гельфанд<sup>12</sup>, С.В. Яковлев<sup>13</sup>, О.М. Ромашов<sup>13</sup>, В.П. Яковлев<sup>14</sup>, Л.А. Блатун<sup>14</sup>, В.В. Новомлинский<sup>15</sup>, О.И. Денисова<sup>15</sup>, М.М. Минненгалев<sup>16</sup>, О.П. Галеева<sup>16</sup>, А.С. Мухин<sup>17</sup>, В.В. Якусевич<sup>18</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск; <sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Новосибирской государственной медицинской академии, Новосибирск; <sup>3</sup> Областная клиническая больница, Новосибирск; <sup>4</sup> Кафедра общей хирургии ФППВ Кубанской государственной медицинской академии, Краснодар; <sup>5</sup> Клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар; <sup>6</sup> Кафедра анестезиологии и реанимации Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург; <sup>7</sup> Детский диагностический центр, Екатеринбург; <sup>8</sup> Кафедра клинической фармакологии Волгоградской государственной медицинской академии, Волгоград; <sup>9</sup> Кафедра инфекционных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург; <sup>10</sup> Клиника военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург; <sup>11</sup> Центр по лечению хирургических инфекций и сепсиса Дорожной клинической больницы ОктЖД, Санкт-Петербург; <sup>12</sup> Кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии, реанимации и антимикробной химиотерапии, сердечно-сосудистой хирургии и хирургической флебологии ФУВ Российского государственного медицинского университета, Москва; <sup>13</sup> Кафедра внутренних болезней № 4 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва; <sup>14</sup> Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Москва; <sup>15</sup> Областная клиническая больница № 1, Воронеж; <sup>16</sup> Республиканская клиническая больница, Казань; <sup>17</sup> Городская клиническая больница № 40, Нижний Новгород; <sup>18</sup> Кафедра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль.

## Efficacy of Cefoperazone/Sulbactam in the Therapy of Bacterial Sepsis: Results of a Multicentre Study «IRIS»

L.S. Stratchounski, D.V. Galkin, R.S. Kozlov, and IRIS Study Group

*Institute of Antimicrobials Chemotherapy, Smolensk, Russia*

The objective of this prospective multicentre study was to evaluate the efficacy of cefoperazone/sulbactam for monotherapy of patients with bacterial sepsis in different wards of multifield hospitals in Russia. Overall, in 14 study centers 127 patients with sepsis were enrolled, organ dysfunction was diagnosed in 53,5%. All patients received cefoperazone/sulbactam 4–8 g per day for 7–14 days. Clinical examination was performed on 3–5, 7–14 and 28–30 study days. Clinical efficacy of cefoperazone/sulbactam reached 95,8% with 76,5% patients cured and 19,3% – improved. Infection was confirmed microbiologically in 57,5% patients. Pathogens were: *Enterobacteriaceae* – 44 strains (37%); *Pseudomonas aeruginosa* – 22 (18,5%)

strains; *Enterococcus* spp. – 22 (18,5%); *Staphylococcus aureus* – 19 (16%); other nonfermentative gram-negative rods – 12 (10%). The most active against prevalent pathogens (*Enterobacteriaceae*) were imipenem/cilastatin and cefoperazone/sulbactam with accounting resistance of 2,3% and 6,9% respectively ( $p > 0,05$ ). Bacteriological efficacy on 7–14 days of treatment in 82 (64,6%) patients was considered as «eradication». In 4 (3,2%) patients a relation of adverse drug events to drug intake was assessed as «probable». Based on the results of the study cefoperazone/sulbactam may be recommended for empirical monotherapy of bacterial sepsis.

**Key words:** sepsis, ICU, cefoperazone/sulbactam, clinical efficacy, bacteriological efficacy.

### Введение

Сепсис, несмотря на значительный прогресс в области диагностики и лечения инфекций, остаётся одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Эпидемиологические исследования в Европе показывают, что его распространённость возрастает, а летальность достигает 28–50% [1]. В США за двадцать лет (1979–1999 гг.) частота сепсиса выросла более чем на 300%, увеличиваясь экспоненциально с 78 до 259 случаев на 100 000 населения в год, летальность в случаях тяжелого сепсиса

находилась на уровне 28,6%, или 215 000 случаев в год [2, 3]. Ежегодные экономические затраты на лечение больных сепсисом в США составляют более 15 млрд долларов.

Для лечения сепсиса и его осложнений необходима адекватная эмпирическая антибактериальная терапия, неотъемлемой основой которой являются данные о происхождении инфекции (внебольничная или нозокомиальная), локализации первичного очага и свойствах возбудителя [4, 5]. Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия позволя-

\* O.I. Kretchikova<sup>1</sup>, M.V. Edelstein<sup>1</sup>, I.A. Edelstein<sup>1</sup>, A.S. Andreeva<sup>1</sup>, A.A. Demin<sup>2</sup>, V.N. Ilyina<sup>3</sup>, A.M. Manuylov<sup>4</sup>, N.V. Vlasova<sup>5</sup>, V.A. Rudnov<sup>6</sup>, S.M. Rozanova<sup>7</sup>, I.V. Smolenov<sup>8</sup>, D.N. Bochkarev<sup>8</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>9</sup>, T.N. Suborova<sup>10</sup>, S.A. Shlyapnikov<sup>11</sup>, I.S. Efimova<sup>11</sup>, I.K. Lebedeva<sup>11</sup>, B.R. Gelfand<sup>12</sup>, E.B. Gelfand<sup>12</sup>, S.V. Yakovlev<sup>13</sup>, O.M. Romashov<sup>13</sup>, V.P. Yakovlev<sup>14</sup>, L.A. Blatun<sup>14</sup>, V.V. Novomlinsky<sup>15</sup>, O.I. Denisova<sup>15</sup>, M.M. Minnengaliev<sup>16</sup>, O.P. Galeeva<sup>16</sup>, A.S. Mukhin<sup>17</sup>, V.V. Yakusevich<sup>18</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy of the Smolensk State Medical Academy Smolensk; <sup>2</sup> Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology of the Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk; <sup>4</sup> Department of General Surgery of the Faculty of Professional Postgraduate Education of the Kuban State Medical Academy, Krasnodar; <sup>5</sup> Emergency Clinical Hospital, Krasnodar; <sup>6</sup> Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Ural State Medical Academy, Ekaterinburg Pediatric Diagnostic Clinic, Ekaterinburg; <sup>7</sup> Pediatric Diagnostic Clinic, Ekaterinburg; <sup>8</sup> Department of Clinical Pharmacology of the Volgograd State Medical Academy, Volgograd; <sup>9</sup> Department of Infectious Diseases of the Military Medical Academy, Saint Petersburg; <sup>10</sup> Field Surgery Clinic of the Military Medical Academy, Saint Petersburg; <sup>11</sup> Surgical Infectious and Sepsis Treatment Center of the Railroad Clinical Hospital of the OtkRR, Saint Petersburg; <sup>12</sup> Department of Faculty Surgery with Anesthesiology, Reanimatology, Antimicrobial Chemotherapy, Cardiovascular Surgery and Surgical Phlebology Course of the Faculty of Postgraduate Education of the Russian State Medical University, Moscow; <sup>13</sup> Department of Internal Medicine №4 of the Sechenov Moscow Medical Academy Moscow; <sup>14</sup> Institute of Surgery named of the A.V. Vishnevsky of RAMS, Moscow; <sup>15</sup> Regional Clinical Hospital No1, Voronezh; <sup>16</sup> Republican Clinical Hospital, Kazan; <sup>17</sup> City Clinical Hospital No40, Nizhny Novgorod; <sup>18</sup> Department of Clinical Pharmacology of the Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl.

ет в 1,5–2 раза снизить летальность и предотвратить развитие септического шока у пациентов с сепсисом [6]. В схемах эмпирической антибактериальной терапии сепсиса используется либо монотерапия (например, карбапенемами), либо комбинации антибиотиков ( $\beta$ -лактамы с аминогликозидом и/или метронидазолом).

Дополнительную возможность монотерапии тяжелых септических инфекций представляют ингибиторозащищенные  $\beta$ -лактамы. Так, например, цефалоспорины III поколения цефоперазон в комбинации с ингибитором  $\beta$ -лактамазы сульбактамом сохраняет свою природную активность в отношении большинства  $\beta$ -лактамазопродуцирующих микроорганизмов. Кроме того, сульбактам обладает и собственной активностью против *Acinetobacter* spp., *Neisseria* spp. и *Bacteroides fragilis* [7]. По мнению L. Bush и соавт., создание таких фиксированных комбинаций позволяет пересмотреть необходимость применения комбинированной терапии в лечении тяжелых инфекций, в том числе сепсиса [8].

При проведении клинических испытаний было показано, что цефоперазон/сульбактам не уступает по эффективности и безопасности традиционной антибактериальной терапии у пациентов с тяжелыми инфекциями. В проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с нейтропенической лихорадкой цефоперазон/сульбактам в комбинации с ванкомицином не уступал комбинации имипенем с ванкомицином по клинической эффективности (соответственно, 88 и 81%), профилю безопасности и частоте суперинфекций [9].

Принимая во внимание данные о клинической эффективности и низкой токсичности комбинированного препарата цефоперазона/сульбактама, с целью унификации антибактериальной терапии как фактора, влияющего на исход заболевания [10], монотерапию этим препаратом можно рассматривать как совершенно адекватный выбор для эмпирической терапии бактериального сепсиса. Септицемия входит в перечень официально утвержденных Минздравом России показаний для назначения цефоперазона/сульбактама [11].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности монотерапии цефоперазоном/сульбактамом пациентов с бактериальным сепсисом в различных отделениях многопрофильных стационаров России.

## Материалы и методы исследования

**Пациенты.** В исследование включались пациенты с инфекциями дыхательных, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, интраабдоминальными и гинекологическими инфек-

циями, соответствующие следующим критериям: возраст > 18 лет; наличие клинических симптомов и признаков системного воспалительного ответа на инфекцию [12]. Синдром системного воспалительного ответа диагностировали при наличии у пациента двух и более признаков (лихорадка > 38 °С или < 36 °С, ЧСС > 90 уд/мин, ЧДД > 20 /мин или  $\text{PaCO}_2$  < 32 мм рт. ст., число лейкоцитов >  $12 \times 10^9$ /л или <  $4 \times 10^9$ /л или количество незрелых форм > 10%). Третьим обязательным условием была оценка наличия органной недостаточности по шкале SOFA [13], а также отсутствие анамнестических данных, указывающих на аллергические реакции немедленного типа на пенициллины и цефалоспорины. Критериями исключения являлись: терминальные состояния (продолжительность жизни < 48 ч); септический или рефрактерный шок; инфекции ЦНС; панкреонекроз или эндокардит; активная стадия туберкулеза; инфекции, вызванные другими видами микобактерий и грибами; ВИЧ-инфекция; клиренс креатинина < 10 мл/мин; беременность и кормление грудью.

Во время исследования оценивали клинический и биохимический анализ крови. Для интерпретации результатов использовали следующие пределы нормальных показателей: лейкоциты –  $4,0$ – $8,8 \times 10^9$ /л; эритроциты –  $4,0$ – $5,1 \times 10^{12}$ /л (муж.),  $3,7$ – $4,7 \times 10^{12}$ /л (жен.); гемоглобин – 130–160 г/л (муж.), 120–140 г/л (жен.); нейтрофилы 48–78%; моноциты – 3–11%; эозинофилы 0,5–5%; тромбоциты –  $150$ – $400 \times 10^9$ /л; общий билирубин – 8,5–20,5 мкмоль/л; креатинин – 53,0–124,0 мкмоль/л (муж.), 44,0–124,0 мкмоль/л (жен.). Клинический анализ мочи интерпретировали как «норма» или «патология» в соответствии с показателями, принятыми в локальной лаборатории. В биохимическом анализе крови контролировали уровень креатинина и общего билирубина для возможной коррекции дозы препарата при клинически значимом увеличении этих показателей.

**Антибактериальная терапия.** У всех пациентов цефоперазон/сульбактам в соотношении компонентов 1:1 (Сульперазон, «Пфайзер Инк.») применяли путем внутривенной инфузии в суточной дозе 4–8 г, разделенной на 2 введения (каждые 12 ч). Курс лечения составлял от 7 до 14 дней. Допускалось назначение ванкомицина при выделении метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), а также по показаниям – противогрибковых препаратов. Кроме того, пациенты получали коллоидные и кристаллоидные растворы, энтеральное или парентеральное питание (по показаниям).

**Оценка эффективности.** Оценка клинической эффективности и переносимости цефоперазо-

на/сульбактама проводилась на 3–5-й день (визит 2) и 7–14-й день (визит 3). Клинико-бактериологическую эффективность и выживаемость пациентов оценивали на 28–30-й день от начала терапии (визит 4). Все пациенты, получавшие цефоперазон/сульбактам в течение хотя бы одного дня, находились под наблюдением до 4-го визита включительно. Выздоровление учитывали в случае исчезновения всех исходных симптомов заболевания и при отсутствии необходимости назначения дополнительной антибактериальной терапии; улучшение – при положительной динамике симптомов сепсиса и/или органной недостаточности, по меньшей мере, через 3–5 дней после назначения исследуемого препарата. Клиническую неэффективность регистрировали при наличии одного и более из следующих признаков: сохранение или прогрессирование признаков сепсиса, по меньшей мере, через 3–5 дней после начала антибактериальной терапии; прогрессирование признаков органной недостаточности; назначение дополнительных антибиотиков в связи с ухудшением или появлением новых признаков сепсиса; улучшение или исчезновение исходных симптомов заболевания с последующим их ухудшением или повторным появлением, а также летальный исход. Переносимость оценивали по количеству нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ).

У всех пациентов до назначения исследуемого препарата, а также во время 2–3-го визитов при наличии клинического материала забирались образцы для микробиологического исследования, которое проводилось методами, принятыми в локальной лаборатории. Выделенные микроорганизмы на транспортных средах отправлялись в центральную лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) для реидентификации и определения чувствительности методом серийных разведений в агаре. Полученные результаты оценивали в соответствии с критериями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS, 2002) [14]. Продукцию  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) определяли методом двойных дисков. Ввиду отсутствия общепринятых критериев оценки чувствительности к цефоперазону/сульбактаму применяли рекомендации NCCLS для цефоперазона. В качестве контрольных тест-культур использовали штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218 и *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

Для оценки микробиологической эффективности использовали такие характеристики, как «предполагаемая эрадикация» и «подтвержденная эрадикация», «предполагаемая персистенция» и «под-

твержденная персистенция», а также «реинфекция», или «рецидив» и «суперинфекция», в соответствии с рекомендациями Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням [15]. Предполагаемую эрадикацию регистрировали в случае, если, предположительно, возбудитель был элиминирован или отсутствовал соответствующий для микробиологического исследования клинический материал из места первичной локализации инфекции; подтвержденную эрадикацию – если первоначальный возбудитель не был выделен при исследовании материала из места первичной локализации инфекции. Предполагаемую персистенцию учитывали в случае продолжающегося инфекционного процесса в месте первоначальной локализации, но при отсутствии микробиологических данных; подтвержденную персистенцию – в случае выделения возбудителя из участков первичной локализации инфекции во время и после терапии на фоне или при отсутствии признаков инфекционного воспаления. Под «реинфекцией» понимали повторное появление в культурах, полученных при исследовании материала из места первичной локализации инфекции, возбудителя, идентичного обнаруженному первоначально и затем исчезнувшего, что было подтверждено документально. Появление нового возбудителя в месте первоначальной локализации очага инфекции или в другом, удаленном от него месте, расценивали как суперинфекцию.

Данные о пациентах вносились в индивидуальные регистрационные карты и вводились в последующем в компьютерную базу данных. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SAS версия 8.2 (SAS Institute, США). Для сравнения качественных переменных применялся критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Все стати-

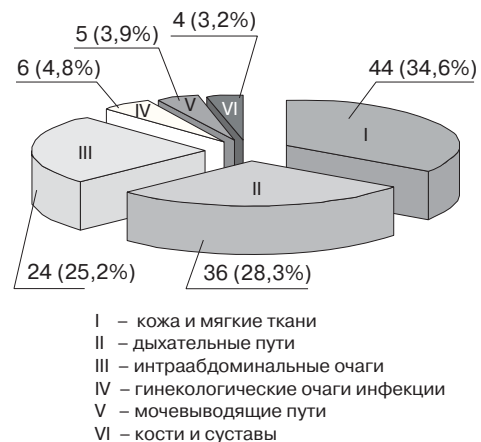


Рис. 1. Очаги инфекции у пациентов с сепсисом.

Таблица 1. Антибактериальная терапия у пациентов с сепсисом до начала терапии цефоперазоном/сульбактамом

Антибиотик	Количество пациентов, получавших антибиотики (%)
Амикацин	21 (16,5)
Ципрофлоксацин	21 (16,5)
Метронидазол	21 (16,5)
Гентамицин	20 (15,7)
Цефотаксим	19 (14,9)
Цефазолин	16 (12,6)
Ампициллин	11 (8,6)
Бензилпенициллин	7 (5,5)
Имипенем	6 (4,7)
Цефоперазон	5 (3,9)
Пефлоксацин	5 (3,9)
Оксациллин	4 (3,1)
Цефтриаксон	3 (2,4)
Канамицин	3 (2,4)
Рифампицин	3 (2,4)
Прочие	11 (8,8)

стические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

**Характеристика пациентов.** Всего было включено 127 пациентов, из которых 119 (93,7%) – закончили исследование, а 8 (6,3%) – выбыли из него: 7 (5,6%) – из-за летального исхода и 1 (0,8%) – по причине отказа от участия. Средний возраст пациентов составил  $48,2 \pm 17,3$  года с диапазоном колебаний от 18 до 87 лет. Терапию получали 65 женщин (51,2%) и 62 мужчин (48,8%).

В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) находился 41 (32,3%) пациент, гнойной хирургии – 28 (22,0%), в хирургических отделениях иного профиля – 35 (27,5%), терапии – 12 (9,5%), в ожоговом – 10 (7,9%) и в инфекционном отделении – 1 (0,8%) пациент.

Как следует из рис. 1, преобладающими заболеваниями, приведшими к сепсису, были инфекции кожи и мягких тканей (34,6%), дыхательных путей (28,3%) и интраабдоминальные инфекции (25,2%). Среди клинических симптомов преобладали тахикардия, отмеченная у 119 (93,7%), и лихорадка – у 109 (85,8%) пациентов. Тахипноэ и лейкоцитоз встречались реже: у 97 (76,4%) и 93 (73,2%) пациентов соответственно. Оценка по шкале SOFA была произведена у всех 127 пациентов, среди которых у 68 (53,5%) пациентов она составила от 1 до 12 баллов. Органная дисфункция не была выявлена у 59 (46,5%) пациентов.

До назначения цефоперазона/сульбактама все

пациенты получали антибактериальную терапию, оказавшуюся, по мнению лечащих врачей, неэффективной. В табл. 1 представлены антибактериальные препараты, которые получали больные до исследования. Различные комбинации антибиотиков получали 108 (85%) пациентов, монотерапию – 19 (15%).

**Клиническая оценка.** При обследовании во время 1-го визита состояние 11 (8,7%) пациентов было расценено как крайне тяжелое, 82 (64,6%) пациентов как тяжелое, у 34 (26,7%) – средней тяжести. Наиболее часто отклонения от нормы были диагностированы со стороны кожных покровов – у 89 (70%) пациентов, дыхательной системы – у 79 (62%), сердечно-сосудистой системы – у 62 (51%), желудочно-кишечного тракта – у 39 (31%), нервной системы – у 38 (30%), мочевыводящей системы – у 36 (28,5%) и костно-мышечной системы – у 21 (18,9%) пациента.

Первую оценку состояния после начала терапии цефоперазоном/сульбактамом проводили на 3–5-е сутки (2-й визит). В этот период улучшение состояния и регресс симптомов были отмечены у 89 (71,2%) пациентов, без изменений состояние оставалось у 25 (20%) и ухудшение зарегистрировано у 8 (6,4%) пациентов. На момент второго визита 1 (0,8%) пациент погиб от септического шока и один – от тромбоэмболии легочной артерии. Наиболее часто отмечались патологические изменения со стороны кожных покровов у 73 (58,4%) пациентов, дыхательной системы – у 58 (45,6%), сердечно-сосудистой системы – у 38 (34,4%), ЖКТ – у 30,6% пациентов. Со стороны мочевыводящей системы отклонения от нормы отмечали у 24 (19,2%) пациентов, нервной системы – у 19 (15,2%) пациентов и костно-мышечной системы – у 14 (11,2%) пациентов.

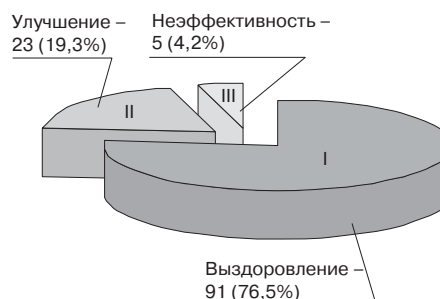


Рис. 2. Клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама у пациентов с сепсисом на 28-30-й день.



Во время 3-го визита (7–14-й день) у большинства пациентов отмечался регресс основных симптомов: состояние 77,2% пациентов было расценено как улучшение, без изменений – у 15,3% и ухудшение – у 3,6% пациентов. В этот период летальный исход зарегистрирован у 5 (3,9%) пациентов. При 3-м визите патологические изменения со стороны кожных покровов наблюдались у 44 (36,9%) пациентов, дыхательной системы – у 37 (31%), сердечно-сосудистой системы – у 19 (15,9%), ЖКТ – у 17 (14,2%), мочевыводящей системы – у 16 (13,4%), нервной системы – у 13 (10,9%) и костно-мышечной системы у 11 (9,2%) пациентов.

При заключительном визите на 28–30-й день после начала терапии (4-й визит) оценка выживаемости и клинической эффективности проводилась у 119 (93,7%) из 127 пациентов, так как у 7 (5,5%) пациентов наступил летальный исход, а один пациент отказался от участия в исследовании в связи с развитием НЛЯ. Летальный исход у 6 (4,7%) пациентов был связан с сепсисом: у 4 (3,2%) из них была диагностирована полиорганная недостаточность и у 2 (1,6%) пациентов – септический шок.

Суммарные результаты клинической оценки представлены на рис. 2. Клиническая эффективность цефоперазона/сульбактама в отношении всех пациентов, включенных в исследование, составила 95,8%, из них у 76,5% отмечалось выздоровление и у 19,3% – улучшение.

**Лабораторная оценка.** Во время 1-го визита лейкоцитоз наблюдался у 101 (79,7%) пациента, лейкопения – у 10 (7,8%) пациентов, у остальных – количество лейкоцитов было в пределах нормы. Ко 2-му визиту лейкоцитоз регистрировали у 67 (53,6%) пациентов, а к 3-му визиту – у 35 (28%) пациентов. Тромбоцитопения во время 1-го визита наблюдалась у 55 (43,3%) пациентов, ко 2-му визиту она отмечалась у 35 (29,4%), пациентов, при этом она сохранялась у них и к концу исследования. Снижение количества эритроцитов во время 1-го визита отмечали у 40 (31,5%) пациентов, во время 2-го визита – у 28 (22%), а к концу исследования отмечали у 19 (15,9%) пациентов.

Уровень креатинина в начале исследования был повышен у 51 (40,1%) пациента, во время 2-го визита – у 48 (38,4%) и во время 3-го визита – у 41 (34,4%) пациента. Общий билирубин был повышен во время 1-го визита у 48 (37,7%) пациентов, во время 2-го и 3-го визитов – у 44 (35,2%) и 31 (26%) пациентов соответственно.

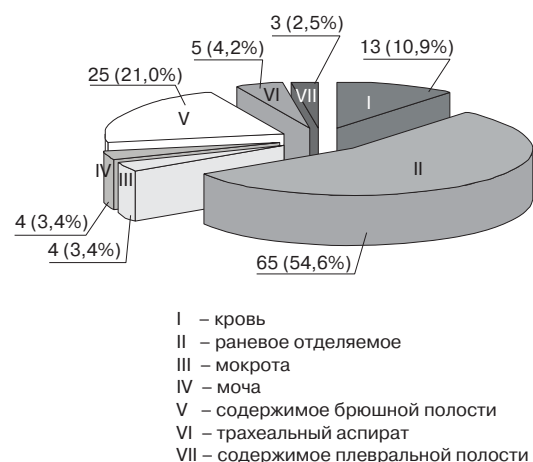
На фоне проводимого лечения у 24 из 47 пациентов уменьшилась лейкоцитурия. У остальных пациентов существенных изменений в анализе мочи выявлено не было, за исключением пациентки,

у которой развилась гематурия, не зарегистрированная во время первого осмотра и потребовавшая отмены препарата.

В ходе исследования у 4 (3,2%) пациентов были зарегистрированы НЛЯ, по мнению врачей, «вероятно» связанные с приемом препарата – онемение языка или губ, сыпь на коже, гематурия и тошнота. У 1 (0,8%) пациентки развитие макрогематурии потребовало отмены препарата, у остальных – НЛЯ разрешились с завершением курса терапии.

**Микробиологическая оценка.** Всего было исследовано 119 штаммов микроорганизмов, выделенных от 73 пациентов. У остальных пациентов выделить возбудителя не удалось или выделенная культура была расценена как контаминирующая. От каждого пациента исследовали по одному штамму микроорганизма одного вида. Таким образом, микробиологическое подтверждение инфекции удалось получить в 57,5% случаев, что соответствует зарубежным данным о частоте выделения возбудителей при сепсисе [16].

Наибольшее количество штаммов – 73 (61,1%) были получены из ОРИТ (хирургического и терапевтического профиля) и 36 (30,1%) – из отделений хирургической инфекции. Клиническим материалом для микробиологического исследования были раневое отделяемое, содержимое брюшной полости, кровь, трахеальный аспират, мокрота и др. (рис. 3). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в подавляющем большинстве случаев сепсис вызывался одним видом микроорганизма. Определение в образцах нескольких видов микроорганизмов, как правило, объяснялось нарушением техники забора или ошибками в интерпретации результатов микробиологического исследования, ког-



**Рис. 3.** Материал, из которого были выделены клинически значимые возбудители сепсиса.

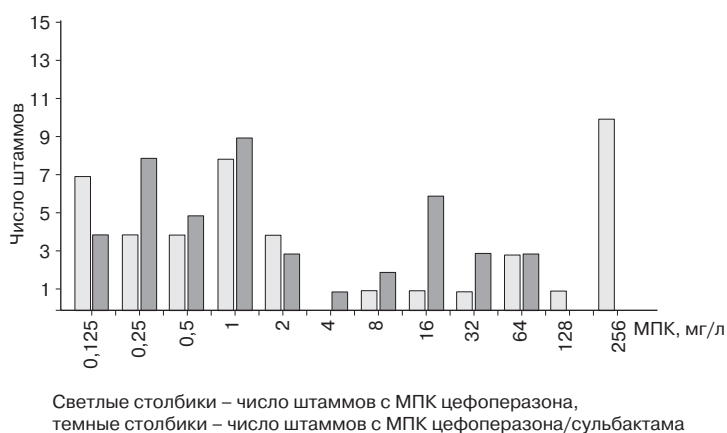


Рис. 4. Распределение штаммов *Enterobacteriaceae* по значениям МПК цефоперазона и цефоперазона/сульбактама.

да контаминирующие микроорганизмы были расценены как возбудители инфекции.

Преобладающими возбудителями сепсиса у пациентов с микробиологически подтвержденной инфекцией были грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* – 44 (37,0%). Среди других возбудителей преобладали *Pseudomonas aeruginosa* – 22 (18,5%) штамма, *Enterococcus* spp. – 22 (18,5%), *Staphylococcus aureus* – 19 (16%) штаммов и неферментирующие грамотрицательные бактерии – 12 (10%). Клинически значимые возбудители сепсиса представлены в табл. 2.

Оценку бактериологической эффективности проводили у всех пациентов, включённых в исследование. Бактериологическая эффективность на 7–14-й день терапии у 82 (64,6%) пациентов была расценена как «эрадикация» возбудителя. У 20 (15,7%) пациентов оценка соответствовала критерию «нельзя определить», у 11 (8,7%) пациентов исследователи определили персистенцию и у 9 (7,1%) – суперинфекцию.

Чувствительность к наиболее часто применяемым при бактериальном сепсисе антибиотикам определяли у штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, а также *P. aeruginosa* и других видов грамотрицательных неферментирующих бактерий. Ввиду того что энтеробактерии были преобладающими возбудителями в исследовании, для сравнения активности «незащищенных» и «защищенных» цефалоспоринов на рис. 4 приведено частотное распределение штаммов *Enterobacteriaceae* с различными значе-

ниями для них МПК цефоперазона/сульбактама и цефоперазона.

Исходя из критериев чувствительности, основанных на величине МПК сравниваемых препаратов, изученные штаммы *Enterobacteriaceae* распределялись следующим образом: в отношении цефоперазона – 65,9% чувствительных, 2,3% – умеренно резистентных и 31,8% резистентных штаммов; в отношении цефоперазона/сульбактама – 86,2, 6,9 и 6,9% штаммов соответственно.

### *Enterobacteriaceae*

В табл. 3 представлены суммарные данные по чувствительности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* к цефоперазону/сульбактаму и другим антибиотикам. Наиболее активными в отношении данной группы микроорганизмов были имипенем, цефоперазон/сульбактам и ципрофлоксацин, к которым резистентными были соответственно 2,3, 6,9 и 9,2% штаммов, при отсутствии статистически значимых различий между указанными препаратами.

### *P. aeruginosa*

Следует отметить более высокую резистентность штаммов *P. aeruginosa* к исследованным препаратам по сравнению с энтеробактериями. К цеф-

Таблица 2. Клинически значимые возбудители (n=119), выделенные у пациентов с сепсисом

Возбудители	Процент (число) штаммов
<b><i>Enterobacteriaceae</i></b>	<b>37,0 (44)</b>
<i>Klebsiella</i> spp.	11,8 (14)
<i>Escherichia coli</i>	10,9 (13)
<i>Proteus</i> spp.	5,9 (7)
<i>Enterobacter</i> spp.	5,0 (6)
<i>Serratia marcescens</i>	2,5 (3)
<i>Morganella morganii</i>	0,8 (1)
<b>Грам(–) неферментирующие бактерии</b>	<b>28,5 (34)</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,5 (22)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,3 (4)
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,3 (4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3,3 (4)
<b><i>Enterococcus</i> spp.</b>	<b>18,5 (22)</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>	10,9 (13)
<i>Enterococcus faecium</i>	4,2 (5)
<i>Enterococcus</i> sp.	2,5 (3)
<i>Enterococcus durans</i>	0,8 (1)
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	<b>16,0 (19)</b>

тазидиму, цефепиму, пиперациллину/тазобактаму, имипенему и пиперациллину было 18,2, 22,7, 36,4, 31,8 и 50,0% резистентных штаммов, а к ципрофлоксацину, цефоперазону и гентамицину – 59,1, 50,0 и 90,5% штаммов соответственно. По сравнению с цефоперазоном цефоперазон/сульбактам не обладал преимуществами по активности в отношении данного возбудителя.

### Другие грамотрицательные неферментирующие бактерии

В целом, представители данной группы микроорганизмов характеризовались высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам. Резистентными к имипенему, ципрофлоксацину и цефепиму были по 50,1% штаммов, цефотаксиму, цефтриаксону, ампициллину/сульбактаму – по 66,7% штаммов, к цефоперазону – 75% штаммов. Отмечалось значительное снижение МПК (на 5–7 двойных стандартных разведений) цефоперазона/сульбактама по сравнению с МПК цефоперазона в отношении штаммов *Acinetobacter baumannii*.

### *Enterococcus* spp.

Наиболее активными препаратами в отношении энтерококков были ванкомицин и линезолид, к ним были чувствительны все 22 штамма. Резистентность к ампициллину составила 23,8%, гентамицину – 61%, хлорамфениколу – 62% и тетрациклину – 76,1%. Исследование активности цефалоспоринов не проводилось вследствие природной устойчивости энтерококков к этой группе антибиотиков.

### *Staphylococcus aureus*

Частота выделения метициллинорезистентных *S. aureus* составила 15,8%. Все штаммы MRSA были чувствительны к ванкомицину и линезолиду. К ципрофлоксацину, гентамицину, клиндамицину, тетрациклину, эритромицину и хлорамфениколу резистентными были 10,5, 15,8, 21,0, 21,1 31,6 и 57,8% штаммов соответственно.

### Обсуждение результатов исследования

Несмотря на совершенствование терапевтических методов и использование современных антибиотиков, сепсис является самой частой причиной летальности у пациентов с инфекциями во всем мире [17]. Результаты проведенного исследования показали, что наиболее часто сепсис развивается у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей (34,6%), дыхательных путей (28,3%) и интраабдоминальными инфекциями (25,2%). Среди выделенных возбудителей преобладали грамотрицательные бактерии. На долю представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* приходилось >50% всех случаев сепсиса. Грамположительные микроорганизмы являлись возбудителями сепсиса менее чем у 25% пациентов.

Современные тенденции выбора эмпирической антимикробной терапии подразумевают не только использование препаратов широкого спектра действия с учётом предполагаемых источника инфекции, возбудителей, места развития (внебольничная

Таблица 3. Сравнительная активность антибиотиков в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных у пациентов с сепсисом

Антибиотик	Ч, % (n)	УР, % (n)	Р, % (n)	p*
Ампициллин	20,9 (9)	4,6 (2)	74,5 (33)	< 0,001
Ампициллин/сульбактам	37,2 (16)	25,6 (12)	37,2 (16)	< 0,001
Амоксициллин/клавуланат	53,5 (24)	6,9 (3)	39,5 (17)	< 0,002
Пиперациллин	41,9 (18)	13,9 (6)	44,2 (20)	< 0,001
Пиперациллин/тазобактам	81,5 (36)	6,9 (3)	11,6 (5)	0,546
Цефотаксим	67,4 (29)	2,3 (1)	30,3 (14)	< 0,002
Цефтриаксон	67,4 (29)	2,3 (1)	30,3 (14)	< 0,001
Цефтазидим	79,5 (34)	0 (0)	20,5 (10)	< 0,017
Цефоперазон	62,8 (27)	2,3 (1)	34,9 (16)	< 0,004
Цефепим	72,5 (32)	0 (0)	27,5 (12)	< 0,002
Цефоперазон/сульбактам	86,2 (38)	6,9 (3)	6,9 (3)	–
Имипенем	95,4 (42)	2,3 (1)	2,3 (1)	0,514
Ципрофлоксацин	86,2 (38)	4,6 (2)	9,2 (4)	0,792
Ко-тримоксазол	59,5 (26)	0,0 (0)	40,5 (18)	< 0,002

**Примечание.** Ч – чувствительные штаммы; УР – умеренно резистентные штаммы; Р – резистентные штаммы; \*p – достоверность различий по резистентности в сравнении с цефоперазоном/сульбактамом.

или нозокомиальная), но и преодолевающих наиболее вероятную приобретенную резистентность [18]. Вместо традиционно используемых комбинаций препаратов ( $\beta$ -лактамы + аминогликозид) в последние годы часто используют монотерапию, эффективность которой была доказана в ряде исследований (табл. 4) [19–22].

Несмотря на то, что эффективность цефоперазона/сульбактама при лечении инфекционных осложнений у пациентов с ожогами и онкологических больных была продемонстрирована и ранее в Российской Федерации [23, 24], настоящая работа явилась первым многоцентровым исследованием эффективности цефоперазона/сульбактама для моно-

тата была расценена как «вероятная», причём это потребовало отмены цефоперазона/сульбактама лишь у одной пациентки с макрогематурией, развитие которой, по-видимому, можно связать с наличием у цефоперазона метилтиотетразольной боковой цепи, которая ингибирует 2,3-эпоксидредуктазу и вызывает гипопротромбинемию [25].

Резистентность возбудителей сепсиса к подавляющему большинству антибактериальных препаратов оказалась высокой. Наибольшая активность в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* отмечалась у имипенема и цефоперазона/сульбактама, к которым резистентными были 2,3 и 6,9% штаммов соответственно. Цефопера-

Таблица 4. **Обобщенные данные исследования результатов монотерапии сепсиса и тяжелого сепсиса цефалоспорины III поколения и карбапенемами по сравнению с результатами лечения традиционными комбинациями**

Ссылка, сравниваемые показатели	Клиническая эффективность		Общая летальность		Инфекционная летальность		Эрадикация возбудителя	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Extermann et al. [20] ( <i>n</i> =161)								
Цефтазидим	38/41	93	6/41	15	3/56	5	20/22	91
Комбинации антибиотиков	28/30	93	4/30	13	0/55	0	14/16	88
Mouton et al. [19] ( <i>n</i> =140)								
Имипенем	58/70	83	7/70	10	3/70	4	19/44	43
Цефотаксим + амикацин	54/70	77	7/70	10	2/70	3	15/45	33
Solberg, Sjrursen [21] ( <i>n</i> =53)								
Меропенем	56/61	92	Н.д.	–	Н.д.	–	Н.д.	–
Цефтазидим ± амикацин	66/70	94	–	–	–	–	–	–
Mouton, Beuscart [22] ( <i>n</i> =237)								
Меропенем	97/111	87	7/116	6	Н.д.	–	13/116	11
Цефтазидим + амикацин	98/118	83	8/121	7	–	–	10/121	8

**Примечание.** Н.д. – нет данных.

терапии бактериального сепсиса. Цефоперазон/сульбактам продемонстрировал высокую клиническую (95,8%) и бактериологическую эффективность у пациентов с бактериальным сепсисом, которые соответствуют данным проспективных исследований монотерапии карбапенемами и комбинациями цефалоспоринов III поколения с амикацином [19–21]. При этом следует учитывать, что цефоперазон/сульбактам и карбапенемы (в отличие от цефалоспоринов) действуют практически на все анаэробы, что имеет большое значение при терапии интраабдоминальных и гинекологических инфекций.

В исследовании продемонстрирована хорошая переносимость цефоперазона/сульбактама. Только у 4 (3,2%) пациентов связь НЛЯ с приёмом препа-

зон/сульбактам значительно превосходил по активности уреидопенициллины, ингибиторозащитные пенициллины и другие цефалоспорины.

Одним из объяснений высокой активности цефоперазона/сульбактама является активность этой комбинации по отношению к грамотрицательным бактериям, продуцирующим  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Продукция БЛРС – это один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности энтеробактерий к  $\beta$ -лактамным антибиотикам. В настоящее время БЛРС-продуцирующие штаммы широко распространены в большинстве стационаров России [26]. Наиболее частыми среди них являются нозокомиальные штаммы *Klebsiella* spp. и *E. coli*. Отмечена продукция БЛРС и у других представите-

лей семейства *Enterobacteriaceae*, а также у неферментирующих грамотрицательных бактерий.

В исследовании, проведённом нами ранее, была выявлена значительная распространённость БЛРС у нозокомиальных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, собранных в 28 российских стационарах. Среди 49 штаммов *E. coli* и 160 штаммов *K. pneumoniae* нечувствительными к амоксициллину/клавуланату и пиперациллину/тазобактаму было 82,8% и 45,5% штаммов соответственно. К цефоперазону/сульбактаму было выявлено только 5,7% нечувствительных штаммов этих микроорганизмов [27].

Особо следует отметить высокую уникальную активность цефоперазона/сульбактама в отношении штаммов *A. baumannii*, которые часто резистентны к препаратам различных групп, включая аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны, пенициллины, монобактамы и карбапенемы [28]. Резистентность *Acinetobacter* spp. к  $\beta$ -лактамам может быть обусловлена продукцией различных  $\beta$ -лактамаз, а также снижением проницаемости внешней мембраны. Тем не менее комбинации  $\beta$ -лактамов с сульбактамом часто проявляют высокую активность в отношении  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *Acinetobacter* spp. [29]. Сульбактаму обладает собственной антимикробной активностью в отношении *Acinetobacter* spp. и *Bacteroides fragilis* – возбудителей, в отношении которых большинство цефалоспоринов проявляют низкую активность [30]. В настоящем исследовании количество штаммов *A. baumannii* было небольшим. Однако, учитывая тенденцию к увеличению частоты нозокомиальных инфекций, вызванных ацинетобактерами, данные о высокой активности цефоперазона/сульбактама в отношении этого возбудителя представляются весьма важными.

Следует напомнить о высокой активности цефоперазона/сульбактама в отношении анаэробов, в частности *B. fragilis*. Хотя анаэробы не изучались в данном исследовании, потенциальная активность цефоперазона/сульбактама является важным фактором в пользу назначения его при абдоминальном сепсисе [31]. Это предположение подтверждено и

российскими данными. В ретроспективном исследовании, проведённом А.С. Бекетовым и соавт. у 100 пациентов с интраабдоминальными инфекциями, показана высокая чувствительность возбудителей (68,8–100%) и хорошая клиническая эффективность (86,8%) цефоперазона/сульбактама в сравнении с карбапенемами и комбинацией цефепима и метронидазола [32].

Широкий терапевтический диапазон, возможность внутривенного и внутримышечного введения, хорошее проникновение в ткани организма и двойной путь выведения являются очень важными характеристиками препарата, подходящего для стартовой эмпирической терапии сепсиса. Принимая во внимание высокую клиническую эффективность, продемонстрированную в настоящем и других исследованиях, фармакологические характеристики и хороший профиль безопасности, цефоперазон/сульбактаму может быть рекомендован для эмпирической монотерапии бактериального сепсиса.

В целом, ранняя диагностика сепсиса, своевременное назначение антибиотиков широкого спектра действия, хирургическая обработка очага инфекции (при необходимости) и назначение адекватной поддерживающей терапии остаются главным терапевтическим подходом для лечения пациентов с сепсисом [33]. Кроме того, необходимо назначение препаратов, действующих на патогенетические звенья септического процесса [34]. В последнее время большие надежды возлагаются на рекомбинантный активированный протеин С, использование которого позволило снизить летальность у пациентов с тяжёлым сепсисом на 6% [35]. Однако препараты, модифицирующие системный воспалительный ответ, не могут заменить антибиотики.

Учитывая изменяющийся микробный пейзаж и резистентность возбудителей сепсиса к антимикробным препаратам, необходимо дальнейшее проведение масштабных многоцентровых проспективных исследований для изучения распространенности, эффективности и исходов терапии сепсиса в России.

## Литература

1. Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J., et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA 1995; 274: 968-74.
2. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303-10.
3. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003; 348: 1546-54.
4. Cross A.S., Opal S.M. A new paradigm for the treatment of sepsis: is it time to consider combination therapy? Ann Intern Med 2003; 138: 502-5.
5. Fish D.N., Piscitelli S.C., Danziger L.H. Development of

- resistance during antimicrobial therapy: a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 279-91.
6. Valles J., Rello J., Ochagavia A., et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-24.
  7. Williams J.D.  $\beta$ -Lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 494-7.
  8. Bush L.M., Johnson C.C. Ureidopenicillins and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 1-24.
  9. Bodey G., Abi-Said D., Rolston K., et al. Imipenem or cefoperazone-sulbactam combined with vancomycin for therapy of presumed or proven infection in neutropenic fever patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 625-34.
  10. Natanson C. The sirens songs of confirmatory sepsis trials: Selection bias and sampling error. *Crit Care Med* 1998; 26: 1927-32.
  11. Интернет-версия Государственного Реестра лекарственных средств. Фонд фармацевтической информации. www.drugreg.ru
  12. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
  13. Hantke M., Holzer K., Thone S., et al. The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score. *Chirurg* 2000; 71: 1270-6.
  14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2002.
  15. Solomkin J.S., Hemsell D.L., Sweet R., Tally F., Bartlett J. Общее руководство по оценке новых противомикробных лекарственных средств. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Пер. с англ. Под ред. T.R. Jr. Beam, D.N. Gilbert, C.M. Kunin. Смоленск: Амипресс; 1996.
  16. Rivers E.P., Nguyen H.B., Amponsah D. Sepsis: a landscape from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31: 968-9.
  17. Rangel-Frausto M.S. The epidemiology of bacterial sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 299-312, vii.
  18. Vincent J.L., Abraham E., Annane D., et al. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 2002; 6 (Suppl 3) S1-18.
  19. Mouton Y., Deboscker Y., Bazin C., et al. Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin versus cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units. *Presse Med* 1990; 19: 607-12.
  20. Extermann M., Regamey C., Humair L., et al. Initial treatment of sepsis in non-neutropenic patients: ceftazidime alone versus "best guess" combined antibiotic therapy. *Chemotherapy* 1995; 41: 306-15.
  21. Solberg C.O., Sjusen H. Safety and efficacy of meropenem in patients with septicemia: a randomized comparison with ceftazidime, alone or combined with amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 157-66.
  22. Mouton Y.J., Beuscart C. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 145-56.
  23. Яковлев В.П., Крутиков М.Г., Алексеев А.А., Гришина И.А., Изотова Г.Н., Кашин Ю.Д. Опыт применения сульперазона (цефоперазон/сульбактам) в комплексном лечении больных с ожоговой инфекцией. Антибиотики и химиотерапия. 1995; 40: 38-41.
  24. Митрохин С.Д. Сульперазон в лечении тяжёлых инфекций у онкологических больных. Антибиотики и химиотерапия. 2003; 48: 26-9.
  25. Sattler F.R., Weitekamp M.R., Ballard J.O. Potential for bleeding with the beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1986; 105: 924.
  26. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л. и соавт. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002;4: 379-90.
  27. Stratchounski L., Edelstein I., Narezkina A., et al. *In vitro* activity of cefoperazone/sulbactam vs amoxicillin/clavulanic acid and piperacillin/tazobactam against extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microb Infect* 2002; 8 (Suppl 1): 329.
  28. Hanberger H., Garcia-Rodriguez J.A., Gobernado M., et al. Antibiotic susceptibility among aerobic Gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA* 1999; 281: 67-71.
  29. Williams J.D.  $\beta$ -lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: S3-7.
  30. Zhang Y.L., Li J.T. The *in vitro* activity of sulbactam combined with third generation cephalosporins against third generation cephalosporin-resistant bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 143-6.
  31. Goldstein E.J., Citron D.M. Comparative *in-vitro* activity of cefoperazone/sulbactam and 11 other agents against multidrug resistant *Bacteroides fragilis* group species. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 733-7.
  32. Бекетов А.С., Сидоренко С.В., Писарев В.В., Комаров Р.М. Сравнительная клинико-экономическая оценка бета-лактамов антибиотиков при лечении интраабдоминальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия. 2003; 48(3): 34-41.
  33. Hugonnet S., Harbarth S., Ferriere K., et al. Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Crit Care Med*. 2003; 31: 390-4.
  34. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
  35. Cross A.S., Opal S.M. A new paradigm for the treatment of sepsis: is it time to consider combination therapy? *Ann Intern Med* 2003; 138: 502-5.

УДК 616.921.8-078+579.843.94.08

## Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика коклюша

Г.Я. Ценева, Н.Н. Курова

Лаборатория бактериальных капельных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Коклюш остается актуальной инфекцией во всем мире, в том числе в странах с высоким уровнем иммунизации населения. В то же время до сих пор отсутствуют высокочувствительные, специфичные и легко воспроизводимые методы диагностики этой инфекции, которые бы удовлетворяли потребностям практического здравоохранения. В 1980–90-е годы были получены новые данные об антигенной структуре *Bordetella pertussis* и факторах патогенности этого микроорганизма. Представлен обзор данных по микробиологической характеристике возбудителя

коклюша и родственных ему бактерий. Описаны различные факторы патогенности *B. pertussis*, их роль в развитии заболевания и формировании иммунитета у человека. Рассмотрены некоторые вопросы патогенеза коклюша. Описываются различные методы лабораторной диагностики инфекции, вызванной *B. pertussis*, их преимущества и недостатки.

**Ключевые слова:** коклюш, *Bordetella pertussis*, факторы патогенности, коклюшный токсин, лабораторная диагностика.

## Microbiological Description of *Bordetella pertussis* and Laboratory Diagnosis of Whooping Cough

G.Ya. Tseneva, N.N. Kurova

Laboratory of droplet bacterial infections, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named under L. Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Whooping cough remains a significant problem worldwide, even in countries with high number of immunized people. However, a lack of sensitive, specific and reproducible diagnostics for this infection that would meet the needs of health-care system still exists. In 1980–90s, novel information on antigen structure and virulence factors of *Bordetella pertussis* was discovered. This paper

presents a review of data on microbiological properties of *B. pertussis* and related bacteria. Virulence factors of *Bordetella pertussis* as well as their role in pathogenesis of pertussis and protective immunity to the infection in humans are described. Some aspects of pathogenesis of whooping cough are also considered. Currently existing laboratory methods for the diagnosis of infection caused by *Bordetella pertussis*, their advantages and disadvantages are reviewed.

**Key words:** whooping cough, *Bordetella pertussis*, virulence factors, pertussis toxin, laboratory diagnosis.

Контактный адрес:

Галина Яковлевна Ценева

Тел.: (812) 238-0939

Эл. почта: tseneva@PC7367.spb.edu

## Введение

Введение в России обязательной вакцинации в 1959 г. позволило снизить заболеваемость коклюшем в десятки раз: в С.-Петербурге в 1958 г. заболеваемость составляла 710 на 100 000 населения, а в 1973 г. – 18,8 (минимальный уровень для С.-Петербурга за весь период наблюдения). Летальность, связанная с этой инфекцией, была практически сведена к нулю. Однако в начале 1990-х необоснованно возросшее число медицинских отводов детей от прививок привело к возникновению эпидемии. Особенно пострадали крупные регионы, в том числе С.-Петербург. Пик эпидемии пришелся на 1994 г., когда заболеваемость в РФ составила 32,6 на 100 000 населения, а в С.-Петербурге – 143,2 на 100 000 населения. В последующие годы были приняты меры по увеличению охвата прививками детей до 4 лет. К 1999 г. показатель привитости в С.-Петербурге составил 84,6% по сравнению с 35,7% в 1992 г. Как следствие этого – заболеваемость в городе снизилась, однако до сих пор она в 3–4 раза превышает заболеваемость по РФ.

В настоящее время частота подтвержденных случаев коклюша в ряде регионов России, в том числе в С.-Петербурге, не превышает 15%. В значительной степени это связано с несвоевременным и неполным обследованием лиц с подозрением на коклюш, а также с несовершенной лабораторной диагностикой.

В последние годы регистрируется множество случаев заболевания коклюшем среди привитых детей. Особенно широко этот вопрос исследуется в странах Балтии и Северной Европы, на территории которых коклюш является распространенной инфекцией. Так, в Норвегии, где уровень охвата прививками детей составляет более 95%, показатель заболеваемости коклюшем в 2000 г. составил 76,3 на 100 000 населения. Высокие уровни заболеваемости регистрировались также в Швеции, Эстонии и других странах.

Все вышеизложенное определило необходимость обобщения современных данных о биологических свойствах *Bordetella pertussis*, его индикации и идентификации с целью оценки эффективности лабораторных методов диагностики коклюша.

## Микробиологическая характеристика *Bordetella pertussis*

Возбудитель коклюша – *Bordetella pertussis*, выделенный в 1906 г. J. Bordet и O. Gengou [1], относится к роду *Bordetella*, который включает также *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* и *B. avium*. В 1994–95 гг. появились публикации, в которых описывались новые виды бордетелл: *B. holmesii* и *B. hinzii*. Ранее

существовало представление о *B. parapertussis* как о патогене исключительно человека, однако в последующем он был выделен от здоровых и больных пневмонией ягнят [2]. *B. pertussis* вызывает заболевание у человека, *B. bronchiseptica* – преимущественно у домашних животных (у человека всего в 0,1–0,5% случаев), *B. avium* – у птиц. *B. holmesii* (15 штаммов) была выделена из крови пациентов, у некоторых из которых имелись нарушения функции иммунной системы. Штаммы *B. hinzii*, сходные с *B. avium*, были выделены из дыхательных путей индеек и цыплят, 2 штамма – из слюны и крови больного СПИДом [3–5].

Бордетеллы представляют собой мелкие (0,5–2,0×2–0,5 мкм) грамотрицательные коккобациллы. На плотных питательных средах образуют гладкие, влажные, выпуклые, ровные, блестящие колонии с жемчужным оттенком. Самые мелкие колонии (1–2 мм) характерны для *B. pertussis*, рост которых определяется через 48–72 ч (*B. parapertussis* – через 24–48 ч, *B. bronchiseptica* – 18–24 ч). *B. pertussis* неподвижна, обладает низкой ферментативной активностью (положительный тест на оксидазу). *B. parapertussis* также неподвижна, вырабатывает ферменты тирозиназу и уреазу (отрицательный тест на оксидазу). Наиболее активна *B. bronchiseptica*: подвижна, вырабатывает уреазу, оксидазу, утилизирует цитраты, переводит нитраты в нитриты. Более того, *B. parapertussis* и *B. bronchiseptica* менее прихотливы и растут на простом агаре, в то время как для роста *B. pertussis* требуются сложные питательные среды. *B. bronchiseptica* и *B. avium* способны расти в фосфатно-солевом буфере и пресной воде, которые теоретически могут являться источниками инфекции [6].

**Коклюшный токсин.** К факторам патогенности *B. pertussis* относят в первую очередь *коклюшный токсин* (КТ). Он представляет собой экзотоксин – белок с молекулярной массой 117 кДа, состоящий из двух функциональных частей (А и В) и пяти структурных субъединиц. Участок А (соответствует субъединице S1) обладает ферментативной активностью и катализирует АДФ-зависимое рибозилирование трансдуцина – белка мембраны клетки-мишени, являющегося частью системы, ингибирующей клеточную аденилатциклазу [7]. Нарушение контроля функционирования аденилатциклазы способствует накоплению цАМФ, что приводит к нарушению функции клеток-мишеней. Участок В состоит из субъединиц S2–S5 и отвечает за связывание токсина с рецепторами клеток-мишеней [8]. В организме хозяина КТ, обладающий высокой иммуногенностью, приводит к развитию лимфоцитоза и повышает выработку инсулина. У пациентов с



бактериологически подтвержденным диагнозом коклюша проверяли иммунный ответ на различные антигены *B. pertussis* в парных сыворотках. Наиболее выраженной, особенно у детей до 1 года, была реакция на КТ [9–11]. В экспериментах на мышах показана протективная роль КТ. После аэрозольного заражения у животных вырабатывались антитела класса G к КТ (при минимальном уровне антител к другим антигенам *B. pertussis*), а после повторного заражения выздоровевших животных элиминация возбудителя происходила существенно быстрее, чем у мышей, иммунизированных бесклеточной вакциной, у которых на момент инфицирования преобладали антитела к *филаментозному гемагглютинину* (ФГА) [12]. С КТ связывают тяжесть заболевания и системные проявления при коклюше. Однако в ряде исследований указывается на присутствие практически всех симптомов коклюша у больных паракоклюшем, при котором токсин не вырабатывается (отсутствие продукции токсина для исключения смешанной инфекции проверялось в эксперименте); единственным отличием является отсутствие лейкоцитоза при паракоклюше [13]. В геноме каждую субъединицу токсина кодирует отдельный ген. Субъединицы S2 и S3 гомологичны на 70% по аминокислотному составу и на 75% по составу нуклеотидов [14]. Экспрессия генов (как и других генов, кодирующих факторы вирулентности *B. pertussis*) регулируется двухкомпонентной сигнальной системой BvgAS. BvgA является транскрипционным активатором участков генома, кодирующих КТ и ФГА [15]. Субъединицы синтезируются по отдельности, накапливаются в периплазме клетки, где и соединяются в токсин. При изучении штамма-мутанта с включением транспозона Tn5 в ген S3 оказалось, что остальные субъединицы продуцировались и накапливались в клетке, но не объединялись в токсин и не покидали клетку. Экспрессия токсина у этого штамма не была выявлена [16].

**Филаментозный гемагглютинин.** ФГА является поверхностным белком, который участвует в адгезии микроорганизма. Адгезия осуществляется с помощью лектиноподобных участков, взаимодействующих с сульфатированными сахарами поверхностных гликоконъюгатов, и *арг-гли-асп* последовательности, которая распознает находящиеся на поверхности клеток человека белки-рецепторы из семейства интегринов. В экспериментах на животных ФГА не проявляет токсичности, при активной иммунизации мышей защищает их от последующего инфицирования [17]. В исследованиях уровень антител к ФГА у иммунизированных школьников коррелировал со степенью защищенности их от

коклюша [18]. Экспрессия гена, кодирующего ФГА, регулируется BvgAS системой [15].

**Агглютиногены и фимбрии.** Агглютиногены являются поверхностными белками, которые стимулируют синтез антител, связывающихся с бактериальными клетками, что приводит к агглютинации. Всего у бордетелл выделено 16 агглютиногенов, из них 7-й является общим для всего рода *Bordetella*, а 1-й – основным для *B. pertussis*. В зависимости от наличия 2-го и 3-го агглютиногена выделяют 4 серотипа *B. pertussis*: 2,0; 0,3; 2,3; 0,0. Кроме того, у *B. pertussis* выделяют также 4-, 5-, 6-, 13-, 15- и 16-й агглютиногены. Общеизвестным агглютиногеном для *B. bronchiseptica* является 12-й, для *B. parapertussis* – 14-й. Агглютиногены 8-, 9- и 10-й – общие для *B. bronchiseptica* и *B. parapertussis*, 11-й встречается только у *B. bronchiseptica*.

Агглютиногены тесно связаны с белками таких образований, как фимбрии (Fim) [19]. Существует несколько типов фимбриальных белков: Fim2, Fim3, FimX. Серотипирование *B. pertussis* основано на реакции агглютинации бактериальных клеток с моноклональными антителами к белкам фимбрий. Выделены эпитопы белков Fim2 и Fim3, которые ответственны за связывание антител, при этом максимальная активность иммуноглобулинов А и G связана с разными эпитопами [20]. Фимбрии состоят из большой (Fim2 или Fim3) и малой субъединицы (FimD). Малая субъединица связывается с рецептором V1a-5 (интегрином), находящимся на поверхности моноцитов. Посредством большой субъединицы фимбрии *B. pertussis* связываются с сульфатированными сахарами, в том числе с хондроитинсульфатом, гепарансульфатом и декстрансульфатом, имеющимися на поверхности эпителия во всех отделах дыхательных путей человека [21]. Сравнительный анализ гепаринсвязывающего участка Fim2 и гомологичных участков Fim3 и FimX показал, что они совпадают по основным аминокислотам и тирозину. Основные участки, ответственные за связывание с гепарином, которые обнаружены в Fim2, входят в состав эпитопов, распознаваемых антителами человека и, следовательно, расположены на поверхности фимбрий и являются иммунодоминантными. Фимбрии *B. pertussis* обладают низкой перекрестной серологической реактивностью. В связи с этим различия в первичной структуре гепаринсвязывающих участков фимбриальных белков Fim2, Fim3 и FimX могут влиять на связывание с антителами, но не с гепарином, позволяя микроорганизму избежать воздействия антител за счет переключения экспрессии фимбриального гена [22]. В эксперименте на мышах показано, что иммунизация белками фимбрий 2-го и 3-го типа за-

щищала мышей от последующего аэрозольного заражения *B. pertussis* и в значительно меньшей степени – от инфицирования *B. parapertussis*, что свидетельствует о различиях антигенного состава фимбрий этих двух видов бордетелл [23].

**Аденилатциклазный гемолизин.** Аденилатциклазный гемолизин представляет собой токсин, который обладает АДФ-рибозилирующей активностью и катализирует синтез цАМФ, что приводит к накоплению последнего в клетке и нарушению ее функций. Состоит из аденилатциклазного участка (N-конец), ответственного за инвазию в клетки (фагоциты) и расположенного на C-конце гемолизина, содержащего длинные богатые глицином повторы. Этот токсин является незаменимым фактором патогенности, действующим на начальных этапах развития инфекции. Протективные свойства аденилатциклазного гемолизина связаны с его C-концевым участком [24]. При интраназальном заражении мышей штаммом, выделенным из легких инфицированных животных (но не штаммом, полученным путем субкультивирования на питательных средах), отмечалось накопление нейтрофилов в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, и снижение количества альвеолярных макрофагов в результате их апоптоза. При этом указанные явления были значительно меньше выражены у мышей, инфицированных штаммом-мутантом со сниженной экспрессией аденилатциклазного гемолизина, что подчеркивает ключевую роль токсина в этом процессе [25].

**Белки наружной мембраны.** Белок наружной мембраны **пертактин** (69 кДа), относится к генетически контролируемой системе адгезинов, продуцируемых бактерией при попадании в организм человека. Подобно ФГА, адгезия осуществляется за счет различных механизмов: лектиноподобных сайтов, взаимодействующих с поверхностными гликоконъюгатами, и *arg-glu-asp* последовательности, которая распознает находящиеся на поверхности клеток человека белки-рецепторы из семейства интегринов [17]. При иммунизации мышей очищенным пертактином и последующем аэрозольном заражении их *B. pertussis* этот белок защищал их от инфекции. Так, при введении 1 мкг пертактина выживало 50% мышей, у 38% наблюдался выраженный лейкоцитоз; при введении 16 мкг выживало 100%, выраженного лейкоцитоза не наблюдалось ни у одной мыши. В сыворотке крови и лаважной жидкости мышей определялись IgG к пертактину. Пассивная иммунизация (введение IgG к пертактину) также оказалась эффективной, при этом иммуноглобулины проникали из крови в легкие [26]. Это позволило предположить, что защита от инфекции

связана с наличием в легких специфических антигенов.

В экспериментах у бордетелл также обнаружен белок, сходный с пертактином (гомология 29%) и участвующий в адгезии и инвазии микроорганизма. Этот белок получил название **BrkA** (*Bordetella resistance to killing*) и кодируется одноименным локусом (*brk*). Предполагается, что он отвечает за устойчивость микроорганизма к классическому комплемент-зависимому пути элиминации антигенов. Гомологичный белок продуцируется *B. bronchiseptica*, однако он не связан с таким свойством, как устойчивость к бактерицидному действию сыворотки крови [27]. Штамм-мутант *B. pertussis* с включением транспозона Tn5 *lac* в область генома, кодирующую *BrkA*, обладает сниженной вирулентностью и в 10 раз более чувствителен к воздействию системы комплемента, чем дикие штаммы. Исследования показали, что штаммы с мутациями в других *bvg*-регулируемых участках генома, кодирующих КТ, аденилатциклазный гемолизин, ФГА, дермонекротоксин, фактор колонизации трахеи, белок *Vag8* (95 кДа), не становятся более чувствительными к воздействию системы комплемента [28].

Другой белок, кодируемый локусом *brk* и обеспечивающий устойчивость к бактерицидному действию сыворотки крови, получил название **BrkB**. Он содержит участки, гомологичные различным транспортным белкам, и предположительно локализуется в цитоплазматической мембране [29].

К другим белкам, вероятно также являющимся факторами патогенности бордетелл, относятся белки наружной мембраны, имеющие молекулярную массу 92, 30 и 32 кДа. N-концевые последовательности белков 30 и 32 кДа гомологичны C-концевому участку P93-предшественника пертактина. При определенных условиях очищенный белок 32 кДа защищает мышей от интрацеребрального заражения *B. pertussis*. Белок 92 кДа становится протективным в присутствии небольшого (непротективного) количества КТ. Также было обнаружено, что степень защиты при интрацеребральном заражении коррелирует с соотношением – белок 92 кДа/белок 138 кДа (порин) входящих в состав комплекса белков наружной мембраны [30].

Кроме того, у бордетелл выделен белок **Vag8** с молекулярной массой 95 кДа, относящийся к числу *bvg*-регулируемых белков [31].

**Липополисахарид.** Липополисахарид бордетелл отличается от липополисахаридов энтеробактерий. В его состав входят два липида: А и Х. Липид Х определяет биологическую активность липополисахарида. Липид А обладает низкой пирогенностью, не токсичен, но сохраняет противовирусную

активность, адьювантные свойства и обеспечивает неспецифическую защиту от некоторых видов бактерий. В целом, липополисахарид обладает иммуногенностью; с ним также связывают реактогенность цельноклеточной коклюшной вакцины [32].

**Трахеальный цитотоксин.** Представляет собой фрагмент пептидогликана клеточной стенки. Относится к семейству мурамилпептидов и обладает различными биологическими свойствами: пирогенность, адьювантность, артритогенность. Индуцирует медленноволновой сон и стимулирует продукцию IL-1, в ответ на который синтезируется оксид азота, являющийся цитотоксическим фактором. *In vitro* токсин повреждает эпителиальные клетки трахеи и вызывает цилиостаза. При этом нарушается мукоцилиарный клиренс и создаются условия для персистенции инфекции. Важное значение имеет трахеальный цитотоксин, вырабатываемый *B. bronchiseptica*, так как он приводит к развитию у свиней атрофического ринита. Несмотря на то, что цитотоксин *B. bronchiseptica* вызывает лишь легкую атрофию слизистой, однако цилиостаза и скопление слизи в полости носа создают условия для колонизации токсигенной *Pasteurella multocida*, вызывающей у животных тяжелое прогрессирующее заболевание [33].

**Дермонекротизирующий токсин.** Обладает сосудосуживающей активностью, у экспериментальных животных снижает прирост массы тела, вызывает атрофию селезенки, ишемию или некроз участков кожи. Его роль в развитии заболевания остается неясной. Генетический анализ показал гомологичность дермонекротоксина *B. pertussis* и цитотоксического некротизирующего фактора 1 (CNF1), продуцируемого *E. coli*.

Все вышеперечисленные факторы патогенности присутствуют у свежeweделенных штаммов коклюшной палочки. Однако при хранении на искусственных питательных средах проявляется изменчивость возбудителя. Р. Leslie и А. Gardner установили, что коклюшная палочка проходит 4 фазы в процессе сапрофитизации. Свежeweделенный микроб (гладкий штамм), обладающий высокой вирулентностью и иммуногенностью, относится к I фазе. По мере перехода к IV фазе иммуногенность и вирулентность постепенно утрачиваются, меняются культуральные и биологические свойства.

В действии BvgAS-сенсорной системы выделяют две фазы: Bvg<sup>+</sup>, характеризующаяся экспрессией адгезинов и токсинов, и Bvg<sup>-</sup>, характеризующаяся экспрессией *vrg*-локусов у *B. pertussis* и экспрессией фенотипических признаков, сочетающихся с подвижностью *B. bronchiseptica*. В эксперименте по аэрозольному заражению мышей штаммами-мутан-

тами *B. pertussis* выявлено, что Bvg<sup>+</sup>-фаза является необходимым условием инфицирования мышей, в то время как экспрессия Bvg<sup>-</sup>-фенотипа снижает эффективность колонизации [34, 35]. Показано существование как минимум 22 белков, репрессируемых bvg-системой, количество которых значительно возрастает в авирулентной фазе. Два из них определены как поверхностные белки: первый экспрессируется только *B. pertussis*, второй присутствует у *B. parapertussis* и *B. bronchiseptica*, но экспрессируется на очень низком уровне, не регулируемом bvg-системой [36]. Изучение подобных репрессируемых белков и генов, кодирующих эти белки, поможет выяснить физиологическую роль такой модуляции.

Продукция антигенов и их выделение микробной клеткой определяются фазой роста, в которой находится микроорганизм. В эксперименте определяли количество КТ, вырабатываемого культурой *Bordetella pertussis* в жидкой среде. Так, при исследовании в лаг- и лог-фазе токсин не определялся, в фазе стационарного максимума его количество резко нарастало, а затем быстро снижалось [16]. При определении количества свободных и связанных с клеткой антигенов КТ и пертактин в начальной фазе роста уже определялись в надосадочной жидкости, тогда как ФГА и белок 92 кДа обнаруживались в небольшом количестве. При этом по мере роста количество связанного с клеткой ФГА прогрессивно уменьшалось, что свидетельствовало о высвобождении его из клетки; концентрация в клетке белка 92 кДа наоборот – увеличивалась [37].

В целом, антигенный состав бордетелл имеет много общего и прежде всего это касается *B. pertussis*, *B. parapertussis* и *B. bronchiseptica*. Сравнительный иммуноэлектрофорез с 28 видами бактерий продемонстрировал, что из 44 выделенных антигенов *B. pertussis* [38] только два давали перекрестную реакцию с представителями других родов, в основном с грамотрицательными бактериями, в то время как у *B. parapertussis* перекрестные реакции наблюдались с 40 антигенами, а у *B. bronchiseptica* – с 42 антигенами. Всего один антиген оказался видоспецифическим [39]. У *B. bronchiseptica* и *B. parapertussis* обнаружены белки, сходные по молекулярной массе с пертактином, но подобный белок у *B. bronchiseptica* имеет другую изоэлектрическую точку [40]. Между ними существует и высокая степень генетического родства. Гены, подобные гену КТ, обнаружены в геноме *B. parapertussis* (гомологичность 98,5%) и *B. bronchiseptica* (гомологичность 96%) [41, 42]. Большая часть мутаций является общей для *B. bronchiseptica* и *B. parapertussis*, 50% из них затрагивают область промотора, большинство мутаций

не влияет на функцию, но ген *S2* у *B. parapertussis* содержит стоп-кодон. *S1*-субъединица всех 3 видов экспрессируется также *E. coli* и проявляет АДФ-рибозилирующую активность [41]. Все три микроорганизма имеют ген *vag8*, кодирующий белок 95 кДа [31]; *brk*-последовательности [28] и гомологичные гены, кодирующие аденилатциклазный гемолизин и порин. Однако при сравнении гена, кодирующего этот токсин, у *B. parapertussis* и *B. pertussis* обнаружено 70 мутаций [41]. На основе этого анализа построено филогенетическое дерево рода *Bordetella*, где показано, что расхождение ветвей *B. pertussis* и общей ветви *B. parapertussis* и *B. bronchiseptica* произошло уже давно, в то время как возбудители бронхисептикоза и паракоклюша более близки генетически. В эксперименте *in vivo* доказано, что иммунизация мышей коклюшной вакциной или отдельными антигенами возбудителя коклюша защищает их от аэрозольного заражения паракоклюшем лишь в очень небольшой степени. И наоборот, иммунизация антигенами паракоклюшной палочки защищает мышей от паракоклюша, но не защищает их от коклюша [23, 43].

### Патогенез коклюша

В патогенезе коклюша выделяют три стадии:

*I стадия* – адгезия. В ней участвуют КТ, ФГА, фимбрии, пертактин и фактор колонизации трахеи. Предполагается, что эти адгезины последовательно или одновременно действуют в процессе всего развития заболевания.

*II стадия* – локальное повреждение. После адгезии и размножения в месте входных ворот *B. pertussis* начинает продуцировать различные токсины. К основным факторам патогенности, действующим на этой стадии, относятся *трахеальный цитотоксин*, вызывающий цилиостаз и нарушающий отток слизи (способствуя тем самым развитию инфекции) и аденилатциклазный гемолизин, который нарушает функцию эпителиальных и фагоцитирующих клеток дыхательных путей. КТ оказывает непосредственное повреждающее действие на ткани, однако до конца его роль остается неизученной.

*III стадия* – стадия системных проявлений. В этой стадии возбудитель редко обнаруживается в клиническом материале, а ведущая роль в патогенезе отводится КТ. Однако, как уже указывалось выше, это положение подвергается сомнению.

Необходимо отметить, что в нескольких исследованиях бордетеллы были выделены также из крови пациентов, а у *B. pertussis* была обнаружена способность выживать в эпителиальных клетках и фагоцитах. Это может изменить представление о бордетеллах как неинвазивных микроорганизмах со

средством к реснитчатому эпителию [44, 45]. Так, например, описан случай развития тяжелой энцефалопатии при заболевании коклюшем у 7-летней не привитой девочки. Определяли соотношение общего уровня IgG в спинномозговой жидкости и сыворотке крови, а также такое же соотношение для антител к КТ и ФГА. Соотношение уровней противокклюшных антител (к КТ и ФГА) в ликворе и сыворотке крови оказалось выше общего уровня IgG в 11 и 9 раз соответственно [46]. Это наблюдение также ставит под сомнение сложившееся представление о патогенезе коклюша.

### Лабораторная диагностика коклюша

#### Методы определения возбудителя и его антигенов

Среди методов выявления возбудителя коклюша основным был и остается *бактериологический*. Материалом для исследования служит слизь из верхних дыхательных путей. Впервые J. Bordet и O. Gengou выделили бордетеллу путем посева мокроты, собранной в конце приступа спазматического кашля. Позднее Шиевиц и Мейер предложили использовать метод «кашлевых пластинок», для выполнения которого, однако, приходилось ждать приступа кашля [1]. Для устранения этого неудобства были предложены методы активного забора материала через нижние носовые ходы или через рот с использованием заднеглоточного тампона.

J. Bordet и O. Gengou выделили культуру на картофельно-глицериновом агаре с добавлением 50% свежей крови (в последующем количество крови сократили до 20%). Затем была предложена другая среда – молочно-красный агар, обеспечивавший хорошие результаты, но также требовавший добавления большого количества крови. В то же время для производства вакцин требовалось выращивание возбудителя на средах, не содержащих чужеродного белка. По этим причинам исследования шли в направлении использования полусинтетических сред без добавления крови или с добавлением минимального ее количества. Другие работы были направлены на устранение действия ингибиторов роста коклюшной палочки (ненасыщенных жирных кислот), что достигалось добавлением в среду активированного угля [47]. Для устранения роста контаминационной посторонней микрофлоры в питательную среду стали добавлять пенициллин [1].

В России материал берется с помощью заднеглоточного тампона через рот [48], в других странах – носоглоточным тампоном. Последний метод считается технически более легким и сопровождается меньшим риском контаминации материала [49]. За-

тем производят либо прямой посев на чашку с питательной средой, либо используют транспортные среды (в России не применяют). При транспортировке используют: если менее 2 ч – среду, содержащую 1% казеиновой кислоты; если в течение первых суток – угольную среду без крови или бульон Steiner-Scholte с циклодекстрином. При необходимости транспортировки в течение более одних суток используется угольно-кровяной агар [49]. Сравнение режимов транспортировки показало, что оптимальная температура составляет 4 °С; при температуре 35 °С возможна инкубация в транспортной среде (50% угольно-кровяной агар) в течение 1–2 сут, что по мнению ряда исследователей, улучшает ростовые свойства культуры. Транспортировка при температуре 25 °С существенно снижает процент положительных результатов культурального исследования [50].

Основной питательной средой для выделения бордетелл остается угольно-кровяной агар (среда Regan–Lowe) [47, 48]. Такие работы были проведены в НИИ прикладной микробиологии (Оболensk, Россия). Полученная в этом институте среда на основе казеиново-угольного агара позволила существенно повысить эффективность метода, при этом стало возможным добавлять минимальное количество крови [51, 52]. Оптимальным считается добавление в среду лошадиной или бараньей крови; использование человеческой крови дает худшие результаты [53]. Возможно добавление вместо крови или в дополнение к ней сыворотки крупного рогатого скота (5%) и среды № 199 (1%) [52].

В качестве ингибитора сопутствующей микрофлоры в России используется бензилпенициллин. Однако часть штаммов возбудителя коклюша чувствительна к пенициллину, в связи с чем использование этого антибиотика снижает процент положительных проб [52]. Для предотвращения отрицательного влияния пенициллина на бордетелл в некоторых лабораториях используют уменьшенную дозу антибиотика (0,1 мл рабочего разведения на 100 мл среды вместо 0,3 мл) [52]. В зарубежной практике для этих целей используется цефалексин (40 мг на 1 л среды), а иногда и амфотерицин В (50 мг на 1 л среды) – для подавления грибковой флоры [49]. В отличие от пенициллина, цефалексин не подавляет рост *B. pertussis* и *B. parapertussis* и более активен в отношении сопутствующей микрофлоры [49, 52].

Инкубация осуществляется при температуре 35 °С, без добавления CO<sub>2</sub>, в условиях повышенной влажности [50]. Иногда продолжают использовать среду Борде–Жангу, получая практически те же результаты, что и при использовании среды

Regan–Lowe (угольно-кровяной агар) [47]. В целом, эффективность бактериологического метода, в идеале составляющая 80%, на практике оказывается гораздо ниже – 10–20% [54]. Это связано с особенностями возбудителя, его медленным ростом, контаминацией исследуемого материала, недостаточной кратностью обследования, неправильным забором материала, поздним обследованием больных, низким качеством питательных сред. Существенно снижает результативность обследования предшествующая антибактериальная терапия.

Следует отметить снижение внимания врачей к работе в очагах инфекции. При проведении целенаправленных исследований в каком-либо очаге выявляемость возбудителя не только культуральным, но и другими методами существенно возрастает [55]. Это связано с тем, что на фоне массовой иммунизации значительная часть заболеваний протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, особенно у детей 4–6 лет, имеющих достаточно высокий уровень поствакцинального иммунитета [56]. Это подтверждается результатами совместного исследования, проведенного в Финляндии и Швейцарии. В Швейцарии заболеваемость коклюшем среди детей 1–6 лет выше, чем в Финляндии, где график иммунизации предполагает введение бустерной дозы вакцины в возрасте 2 лет. При этом в Финляндии бессимптомные случаи инфекции наиболее часто встречаются у детей до 7 лет [57]. Существует, по видимому, и здоровое носительство. Практически не диагностируется коклюш у взрослых, что, вероятно, связано со стертой клиникой и отсутствием лейкоцитоза [58], а также отношением врачей к коклюшу как к исключительно детской инфекции. Проведенное в Японии исследование показало, что в семейных очагах коклюша в 11% случаев источником инфекции был взрослый; у 61,3% взрослых с клиническими проявлениями коклюша диагноз подтвердился при бактериологическом или серологическом обследовании. Из обследованных взрослых без симптомов коклюша у 25% была выявлена субклиническая форма инфекции [58].

Другим методом выделения возбудителя коклюша является **иммунофлюоресцентный**, описанный применительно к данной инфекции в 1960 г. P. Donaldson и J. Whitaker. При наличии качественных реактивов и квалифицированного персонала чувствительность метода составляет 60%, специфичность – 90% [49]. Однако при нарушении данных условий эти показатели резко снижаются, поэтому метод используется только в качестве дополнительного. Повышение его специфичности может быть достигнуто использованием моноклональных

антител, в частности к липополисахариду коклюшной палочки [59, 60].

**Блот-ELISA** представляет собой исследование визуально определяемых колоний *B. pertussis* с использованием моноклональных антител к ФГА и липополисахариду [61]. Чашки с первичным посевом инкубируются при обычных условиях в течение 40 ч, затем на них помещаются нитроцеллюлозные диски, и инкубация осуществляется еще в течение 10 мин при температуре 22°C. Диски снимаются с чашек, обрабатываются лизирующим раствором, инкубируются с моноклональными антителами, затем с субстратом. В результате удается выявить единичные колонии *B. pertussis*. Перекрестных реакций с представителями других родов не отмечено. С помощью антител к ФГА выявлялись также такие возбудители, как *B. parapertussis* и *B. bronchiseptica*; антитела к липополисахариду давали единичные перекрестные реакции с другими бордетеллами. В настоящее время широкого распространения этот метод не получил.

Современным и перспективным методом диагностики является **полимеразная цепная реакция (ПЦР)**. После предварительной экстракции ДНК проводят амплификацию необходимого фрагмента гена микроорганизма с последующей детекцией амплифицированного участка. Применение ПЦР для идентификации *B. pertussis* описано S. Houard и соавт. [62]. Чувствительность метода составляет несколько бактерий в образце, а специфичность приближается к 100% [63]. Срок получения результата – в течение одного дня. Положительные результаты культурального исследования подтверждаются соответствующими результатами ПЦР в 73–100% случаев, при отрицательных результатах посева ПЦР оказывается положительной в 71% случаев. В 6–11% случаев получают положительные результаты ПЦР при отрицательных результатах бактериологического исследования и иммуноферментного анализа [64].

В настоящее время разработаны тест-системы для идентификации различных участков генома *B. pertussis*: гена КТ [62], порина, аденилатциклазного гемолизина [65], повторяющегося участка ДНК [62, 66]. Все участки, за исключением последнего, встречаются и в геноме *B. parapertussis* [67]. Повторяющиеся участки ДНК обнаружены также и в геноме *B. bronchiseptica* [66], однако из-за низкой распространенности этого вида возбудителя у человека это не имеет принципиального значения для исследования. Выбор в качестве объекта поиска повторяющегося участка ДНК предпочтительнее также в связи с тем, что повышает чувствительность метода при меньшем количестве циклов амплификации. Это, в свою очередь, снижает вероятность получе-

ния ложноположительных результатов. Для повышения чувствительности и специфичности метода используют метод ПЦР с вложенными праймерами (nested-PCR), в котором после 20–25 циклов с внешними праймерами проводится 25–30 циклов с внутренними праймерами [63]. Также предложен протокол для параллельного определения *B. pertussis* и *B. parapertussis* [68]. Для этого используются праймеры к повторяющимся последовательностям в геноме *B. pertussis* (80 копий) и *B. parapertussis* (20 копий). Для исключения влияния большого числа копий участка ДНК *B. pertussis* на чувствительность реакции с ДНК *B. parapertussis* предложено использовать праймеры в соотношении, обратно пропорциональном количеству копий в ДНК, то есть 4:1 [69]. Забор материала осуществляется носоглоточными тампонами или путем аспирации слизи из носоглотки. Получены данные о том, что использование тампонов из альгината кальция и транспортировка материала в транспортной среде резко снижают эффективность метода, что связано с наличием факторов, ингибирующих ПЦР [70]. В связи с этим рекомендовано использовать тампоны типа Dacron и «сухую» транспортировку, а еще более предпочтительно получать материал из носоглотки путем аспирации. Для визуализации результата исследования используют окрашивание в агарозном геле, блот-гибридизацию [69]. Для исключения ложноположительных результатов необходим набор отдельных помещений: для выделения ДНК, собственно амплификации и детекции результатов. Иногда в состав реакционной смеси дополнительно вносят дУТФ и урацил-N-гликозилазу с целью предотвращения получения ложноположительных результатов вследствие контаминирования продуктами ПЦР [71]. В качестве одного из возможных методов контроля ложноотрицательных результатов вследствие ингибирования или деградации ДНК может использоваться параллельная амплификация ДНК человека из исследуемых клинических образцов. В этом случае результат амплификации ДНК *B. pertussis* учитывается как истинно отрицательный только при обнаружении положительной реакции на ДНК человека [67]. Другим методом контроля ложноотрицательных результатов является ко-амплификация так называемого гетерогенного внутреннего стандарта – искусственно созданной и добавляемой в реакцию последовательности ДНК, амплификация которой происходит только при наличии двух праймеров: одного для ДНК *B. pertussis*, другого – для ДНК *B. parapertussis* (контроль работы праймеров) [67, 69].

Выявление антигенов *B. pertussis* в клиническом материале можно проводить с помощью **иммуно-**

**ферментного анализа (ИФА).** Одним из вариантов этого метода исследования является определение КТ. Для этого разработана «сэндвич»-техника ИФА с применением очищенных аффинных антител к КТ [72]. Носоглоточный тампон после посева на казеиново-угольный агар погружают в пробирки с жидкой средой (среда обогащения), затем полученный материал исследуют ИФА. Чувствительность метода составляет 3 нг/мл. Специфичность оценивалась в реакции с дифтерийным и столбнячным токсином – перекрестных реакций не было. Диагностическая эффективность сравнивалась с эффективностью бактериологического метода на 247 пациентах. При культуральном исследовании положительные результаты были получены в 14,6% случаев, при проведении ИФА – в 42,9% случаев. В зависимости от выраженности клинических проявлений инфекции эффективность ИФА варьировала от 36,6% у контактных лиц и до 69,7% – у больных с бактериологически подтвержденным диагнозом. В то же время при посеве клинического материала от лиц, контактировавших с больными, и пациентов с подозрением на коклюш количество положительных результатов оказалось очень низким и составило 5%. При выборочном исследовании с помощью ИФА первичного клинического материала совпадение результатов этого метода и бактериологического исследования составило 100%.

### **Серологические методы**

Серологические методы лабораторной диагностики коклюша основываются на определении уровня специфических антител к определенным антигенам или группам антигенов коклюшной палочки. Классическим методом серологической диагностики коклюша, применяемым уже более 50 лет, является **реакция агглютинации**. Она позволяет обнаружить антитела, индуцированные агглютиногенами возбудителей, находящихся в I фазе. Эта реакция длительное время использовалась для оценки постинфекционного и поствакцинального иммунитета [73]. Ее результаты коррелируют с данными определения концентрации IgG и IgA методом ИФА при титрах антител выше 1:320 [74]. Недостатками реакции являются низкая чувствительность и отсутствие стандартизированной методики.

Для проведения **реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)** обработанные эритроциты животных сенсibilизируются комплексом антигенов коклюшной палочки. Эта реакция характеризуется более высокой чувствительностью, чем реакция агглютинации. Однако в процессе создания диагностикумов использовались различные методы сенсibilизации и стабилизации эритроцитов, а получение ад-

сорбируемого антигена (целые клетки возбудителя или клеточные компоненты) проводилось различными способами, что привело к различной информативности получаемых данных [75]. В связи с этим РНГА не нашла широкого применения на практике.

Одной из модификаций реакции агглютинации является реакция **латекс-микроагглютинации** [75]. Принцип метода состоит в следующем: полистироловый латекс сенсibilизируют компонентами клеток коклюшной палочки и на стеклянной пластине смешивают с двукратно разведенным исследуемым субстратом. Результаты учитывают после окрашивания. Эта реакция отличается легкостью интерпретации результатов и позволяет выявить противокклюшные антитела на ранних сроках заболевания. Тем не менее в связи с использованием в качестве антигена продуктов распада клеток возбудителя, данный метод может давать ложноположительные результаты.

**Реакция нейтрализации** цитопатогенного действия КТ в культуре клеток яичников китайских хомячков основана на регистрации морфологических изменений клеточного монослоя, вызываемых токсином и блокируемых токсин-нейтрализующими антителами [76]. Стандартизация условий реакции позволила сделать ее высокоспецифичной и добиться высокой воспроизводимости результатов. Она позволяет провести количественное определение КТ и токсин-нейтрализующих антител. Однако этот метод очень трудоемок, поэтому в основном используется при проведении научных исследований и не имеет широкого распространения в практике.

**Иммуноферментный анализ (ИФА)** для выявления антител к коклюшной палочке получил широкое распространение в 1980-е годы. Полученные результаты свидетельствовали о несомненных преимуществах этого метода по сравнению с реакцией агглютинации [77]. Для проведения ИФА использовались целые бактериальные клетки [78], комплексы антигенов [10] или частично очищенные отдельные антигены возбудителя. Однако ряд антигенов *B. pertussis* являются перекрестно реагирующими с антигенами других грамотрицательных бактерий, а при высокой чувствительности метода вероятность перекрестных реакций значительно возрастает. Более того, адсорбция антигенов из комплекса антигенов на поверхности планшет зависит от свойств самих антигенов и материала, из которого изготовлены планшеты.

Принципиально новым этапом разработки тест-систем для ИФА стало использование очищенных антигенов микроорганизма [10, 11]. В связи с этим возникла необходимость решить вопрос о диагностической ценности различных антигенов. В исследе-

дованиях сравнивали иммунный ответ на введение целых микробных клеток, очищенного КТ, ФГА, пертактина и комплекса этих антигенов [10]. Чувствительность метода при использовании различных антигенов составила 54% для цельных клеток, 85% – для ФГА, 92% – для КТ, 62% – для пертактина и 85% – для комплекса, состоящего из 3 из указанных антигенов (приведены суммарные данные при использовании IgG, IgA и IgM). Сравнение иммунного ответа при исследовании парных сывороток от пациентов разных возрастных групп с бактериологически подтвержденным диагнозом выявило максимальный процент сероконверсии и положительных результатов в первой сыворотке в реакции с КТ; при этом самая высокая частота сероконверсии определялась у пациентов в возрасте до 3 месяцев и старше 15 лет [11]. Однако нельзя не учитывать, что на фоне массовой иммунизации у детей может быть повышен уровень IgG к КТ. В связи с этим положительным результатом может считаться либо высокий уровень IgG (при сравнении с уровнем IgG в контрольных сыворотках здоровых детей данного возраста), либо выраженная сероконверсия (повышение уровня иммуноглобулинов при повторном исследовании не менее чем на 20 МЕ или в 8 раз) [11, 79]. M. Viljanen и соавт. показали, что определение сывороточных IgM и IgA (в качестве антигена использовались целые клетки) с помощью ИФА может применяться для экспресс-диагностики коклюша, особенно его атипичных форм, при которых результаты культурального исследования, как правило, бывают отрицательными без исследования парных сывороток [78]. При использовании очищенных антигенов наиболее адекватным серологическим исследованием является определение уровня IgG и IgA к ФГА и IgG к КТ [9]. Учитывая, что формирование противокклюшного иммунитета происходит на местном и системном уровнях, было высказано предположение о важной роли sIgA в этом процессе [75]. Было установлено, что при искусственной иммунизации не происходит повышения уровня sIgA, поэтому выявление его в слизи носоглотки может свидетельствовать в пользу заболевания, в том числе при наличии отрицательного результата бактериологического исследования. При проведении ИФА с очищенными антигенами sIgA к ФГА были выявлены в секрете слизистой носоглотки в 70% случаев, к КТ – в 54% [80].

## Литература

1. Иоффе В.И., Осипова П.В., Склярова Н.Н., Козлова Н.А. Коклюш (микробиология, иммунология, специфическая профилактика). М.: Медицина; 1964.

Сравнивая диагностическую эффективность ИФА, бактериологического метода и ПЦР [79, 81], используемых во многих странах в качестве методов рутинной диагностики коклюша, необходимо отметить, что ИФА становится результативным только к 4-й неделе заболевания [82]. В связи с этим при наличии типичных клинических проявлений ИФА позволяет только подтвердить диагноз, в то время как при стертых и атипичных формах инфекции этот метод может оказаться решающим в выявлении заболевания. Эффективность ИФА варьирует в широких пределах: от 23% при скрининговом обследовании детей в школах, детских садах и центрах здоровья во время вспышки коклюша [82] до 68% – при целенаправленном обследовании больных с подозрением на коклюш [79]. При обследовании пациентов со спазматическим кашлем бактериологическим методом и методом ПЦР наибольшая частота положительных результатов отмечена в первые недели заболевания с максимумом на 2-й неделе (32 и 46% соответственно), а методом ИФА – на 6-й неделе и более (54%); общее количество подтвержденных случаев заболевания в этом исследовании составило 47% от числа обследованных [82]. В другом исследовании при культуральном и серологическом исследовании материала, полученного от детей с инфекциями дыхательных путей, положительные результаты хотя бы одного теста наблюдались в 37% случаев, из них только в 26% они были подтверждены бактериологическим методом и в 87% – серологическими [83]. В связи с этим для оптимальной лабораторной диагностики коклюша у детей должны использоваться одновременно два метода исследования: посев материала из носоглотки и определение уровня антител класса G, A, M к двум токсинам (КТ и ФГА) [83].

Таким образом, на современном этапе диагностика коклюша в нашей стране и за рубежом остается недостаточно эффективной, особенно на ранних сроках заболевания, и требует совершенствования и стандартизации. В последние годы достигнуты определенные успехи в повышении диагностической ценности бактериологического метода. Тем не менее для практического здравоохранения требуются более чувствительные, высокоспецифичные и легко воспроизводимые методы лабораторной диагностики.

- Porter J.F., Connor K., Donachie W. Isolation and characterization of *Bordetella parapertussis*-like bacteria from ovine lungs. *Microbiology* 1994;140:255-61.
- Cookson B.T., Vandamme P., Carlson L.C., et al. Bacte-



- remia caused by a novel *Bordetella* species, «*Bordetella hinzii*». J Clin Microbiol 1994;32:2569-71.
4. Weyant R.S., Hollis D.G., Weaver R.E., et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. J Clin Microbiol 1995;33:1-7.
  5. Tang Y.W., Hopkins M.K., Kolbert C.P., et al. *Bordetella holmesii*-like organisms associated with septicemia, endocarditis and respiratory failure. Clin Infect Dis 1998;26:389-92.
  6. Porter J.F., Wardlaw A.C. Long-term survival of *Bordetella bronchiseptica* in lake water and in buffered saline without added nutrients. FEMS Microbiol Lett 1993;110:33-6.
  7. Hsia J.A., Moss J., Hewlett E.L., Vaughan M. ADP-ribosylation of adenylate cyclase by pertussis toxin: effects on inhibitory agonist binding. J Biol Chem 1984;259:1086-90.
  8. Tamura M., Nogimori L., Murai S., et al. Subunit structure of islet-activating protein, pertussis toxin, in conformity with A-B model. Biochemistry 1982;21:5516-22.
  9. Granstrom G., Wretling B., Salenstedt C.R., Granstrom M. Evaluation of serologic assays for diagnosis of whooping cough. J Clin Microbiol 1988;26:1818-23.
  10. He Q., Mertsola J., Himanen J.C., et al. Evaluation of pooled and individual components of *B. pertussis* as antigens in an enzyme immunoassay for diagnosis of pertussis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12:690-5.
  11. Mertsola J., Ruuskanen O., Kuronen T., et al. Serologic diagnosis of pertussis: evaluation of pertussis toxin and other antigens in enzyme-linked immunosorbent assay. J Infect Dis 1990;161:966-71.
  12. Redhead K., Watkins J., Barnard A., Mills K.H.G. Effective immunization against *Bordetella pertussis* respiratory infection in mice is dependent on induction of cell-mediated immunity. Infect Immun 1993;61:3190-8.
  13. Von Konig C.H., Finger H. Role of pertussis toxin in causing symptoms of parapertussis infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:455-8.
  14. Loch C., Keith J.M. Pertussis toxin gene: nucleotide sequence and genetic organization. Science 1986;232:1258-64.
  15. Boucher P.E., Murakami K., Ishinama A., Stibitz S. Nature of DNA binding and RNA polymerase interaction of the *Bordetella pertussis* BvgA transcriptional activator at the FHA promoter. J Bacteriol 1997;179 (Pt 5):1755-63.
  16. Nicosia A., Rappuoli R. Promoter of the pertussis toxin operon and production of pertussis toxin. J Bacteriol 1987;169:2843-6.
  17. Brennan M.J., Shahin R.D. Pertussis antigens that abrogate bacterial adherence and elicit immunity. Am J Respir Crit Care Med 1996;154 (4 Pt 2):S145-9.
  18. He Q., Viljanen M.K., Olander R.M., et al. Antibodies to filamentous hemagglutinin of *Bordetella pertussis* and protection against whooping cough in school children. J Infect Dis 1994;170:705-8.
  19. Preston N.W., Matthews R.C. Components of acellular pertussis vaccines. Lancet 1996;347:764.
  20. Williamson P., Matthews R. Epitope mapping the Fim2 and Fim3 proteins of *Bordetella pertussis* with sera from patients infected with or vaccinated against whooping cough. FEMS Immunol Med Microbiol 1996;13:169-78.
  21. Geuijen C.A., Willems R.J., Mooi F.R. The major fimbrial subunit of *Bordetella pertussis* binds to sulfated sugars. Infect Immun 1996;64:2657-65.
  22. Geuijen C.A., Willems R.J., Hoogerhout P. Identification and characterisation of heparin binding regions of the Fim2 subunit of *Bordetella pertussis*. Infect Immun 1998;66:2256-63.
  23. Willems R.J., Kamerbeek J., Geuijen C.A., et al. The efficacy of a whole cell pertussis vaccine and fimbriae against *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* infections in a respiratory mouse model. Vaccine 1998;16:410-6.
  24. Betsou F., Sebo P., Guiso N. The C-terminal domain is essential for protective activity of the *Bordetella pertussis* adenylate cyclase-hemolysin. Infect Immun 1995;63:3309-15.
  25. Gueirard P., Druilhe A., Pretolani M., Guiso N. Role of adenylate cyclase-hemolysin in alveolar macrophage apoptosis during *Bordetella pertussis* infection *in vivo*. Infect Immun 1998;66:1718-25.
  26. Shahin R.D., Brennan M.J., Li Z.M., et al. Characterization of the protective capacity and immunogenicity of the 69-kD outer membrane protein of *Bordetella pertussis*. J Exp Med 1990;171:63-73.
  27. Rambow A.A., Fernandez R.C., Weiss A.A. Characterization of Brk A expression in *Bordetella bronchiseptica*. Infect Immun 1998;66:3978-80.
  28. Fernandez R.C., Weiss A.A. Serum resistance in bvg-regulated mutants of *Bordetella pertussis*. FEMS Microbiol Lett 1998;163:57-63.
  29. Fernandez R.C., Weiss A.A. Cloning and sequencing of a *Bordetella pertussis* serum resistance locus. Infect Immun 1994;62:4727-38.
  30. Hamstra H.J., Kuipers B., Schijf-Evers D., et al. The purification and protective capacity of *Bordetella pertussis* outer membrane proteins. Vaccine 1995;13 (Pt 8):747-52.
  31. Finn T.M., Amsbaugh D.E. Vag-8, a *Bordetella pertussis* bvg-regulated protein. Infect Immun 1998;66:3985-9.
  32. Ayme G., Caroff M., Chaby R., et al. Biological activities of fragments derived from *Bordetella pertussis* endotoxin: isolation of a nontoxic, Shwartzman-negative lipid A possessing high adjuvant properties. Infect Immun 1980;49:739-45.
  33. Parton R. New perspectives on *Bordetella pathogenicity*. J Med Microbiol 1996;44:233-5.
  34. Merkel T.J., Stibitz S., Keith J.M., et al. Contribution of regulation by the bvg locus to respiratory infection of mice by *Bordetella pertussis*. Infect Immun 1998;66:4367-73.
  35. De Tejada M.G., Cotter P.A., Heininger U., et al. Neither the Bvg- phase nor the vrg 6 locus of *Bordetella pertussis* is required for respiratory infection in mice. Infect Immun 1998;66:2762-8.
  36. Stenson T.H., Pepler M.S. Identification of two bvg-repressed surface proteins of *Bordetella pertussis*. Infect Immun 1995;63:3780-9.
  37. Westdijk J., van den Ijssel J., Thalen M., et al. Quantification of cell-associated and free antigens in *Bordetella*

- pertussis* suspensions by antigen binding ELISA. J Immunoassay 1997;18:267-84.
38. Hoiby N., Hertz J.B., Andersen V., Baekgaard P. Crossed immunoelectrophoretic analysis of *Bordetella pertussis* antigens and of corresponding antibodies in human sera. Acta Pathol Microbiol Scand 1976;84B:386-94.
  39. Hoiby N., Hertz J.B., Andersen V. Cross-reactions between *Bordetella pertussis* and 28 other bacterial species. Acta Pathol Microbiol Scand 84B:395-400.
  40. Pagliaccia C., Manetti R., Rappuoli R. Pertactin antigens extracted from *Bordetella pertussis* and *Bordetella bronchiseptica* differ in the isoelectric point. Arch Microbiol 1997;168 (Pt 5):437-40.
  41. Arico B., Rappuoli R. *Bordetella parapertussis* and *Bordetella bronchiseptica* contain transcriptionally silent pertussis toxin genes. J Bacteriol 1987;169:2847-53.
  42. Marchitto K.S., Smith S.G., Loch C., Keith J.M. Nucleotide sequence homology to pertussis toxin gene in *Bordetella bronchiseptica* and *Bordetella parapertussis*. Infect Immun 1987;55:497-501.
  43. Khelef N., Danve B., Quentin-Millet M.J., Guiso N. *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*: two immunologically distinct species. Infect Immun 1993; 61:486-90.
  44. Ewanovich C.A., Melton A.R., Weiss A.A., Pepler M.S. Invasion of HeLa 229 cells by virulent *Bordetella pertussis*. Infect Immun 1989;57:2698-704.
  45. Friedman R.L., Nordensson K., Wilson L., et al. Uptake and intracellular survival of *Bordetella pertussis* in human macrophages. Infect Immun 1992;60:4578-85.
  46. Grant C.C., McKey E.J., Simpson A., Buckley D. Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. Pediatrics 1998;102 (4 Pt 1):986-90.
  47. Regan J., Lowe F. Enrichment medium for the isolation of *Bordetella*. J Clin Microbiol 1977;6:303-9.
  48. Министерство здравоохранения СССР. Инструкция по бактериологическому и серологическому исследованиям при коклюше и паракоклюше. Москва; 1984.
  49. Gilchrist M.J.R. *Bordetella*. In: Balows A., Hansler W.J., Herrmann K.L., Isenberg H.D., Shadomy H.J., editors. Manual of clinical microbiology. 5th ed. Washington: ASM Press; 1991. p. 471-7.
  50. Morrill W.E., Barbaree J.M., Fields B.S., et al. Effects of transport temperature and medium on recovery of *Bordetella pertussis* from nasopharyngeal swabs. J Clin Microbiol 1988;26:1814-7.
  51. Степаншина В.Н., Алексеева Л.Н., Коробова О.В., и соавт. Взаимосвязь состава питательных сред с ростовыми и биологическими свойствами *B. pertussis*. Журн микробиол эпидемиол иммунол 1994;6:26-7.
  52. Зверякина Н.Н., Ценева Г.Я., Курова Н.Н., и соавт. К вопросу о повышении эффективности бактериологического метода диагностики коклюшной инфекции. Клиническая лабораторная диагностика [в печати].
  53. Норпе J.E., Schlagenhauf M. Comparison of three kinds of blood and two incubation atmospheres for cultivation of *Bordetella pertussis* on charcoal agar. J Clin Microbiol 1989;27:2115-7.
  54. Onorato I.M., Wassilak S.G.K. Laboratory diagnosis of pertussis: the state of the art. Pediatr Infect Dis J 1987;6:145-51.
  55. Попова О.П., Селезнева Т.С., Милукова В.И. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюшной инфекции в современных условиях. Эпидемиология и инфекционные болезни 1999;(2):63-4.
  56. He Q., Viljanen M.K., Nikkari S., et al. Outcomes of *Bordetella pertussis* infection in different age groups of an immunized population. J Infect Dis 1994;170:873-7.
  57. He Q., Schmidt-Schlapfer G., Just M., et al. Impact of polymerase chain reaction on clinical pertussis research: Finnish and Swiss experiences. J Infect Dis 1996; 174:1288-95.
  58. Aoyama T., Takeuchi Y., Goto A., et al. Pertussis in adults. Am J Dis Child 1992;146:163-6.
  59. Свиридов В.В., Селезнева Т.С., Буркин М.А., и соавт. Бактериологическая диагностика коклюша с использованием моноклональных антител. Материалы VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов; 28-31 января 1997; Москва, Россия. М.: 1997. с. 492-3.
  60. Le Blay K., Caroff M., Blandiard F., et al. Epitopes of *Bordetella pertussis* LPS as potential markers for typing of isolates with monoklonal antibodies. Microbiology 1996;142 (Pt 4):971-8.
  61. Gustafsson B., Askelof P. Rapid detection of *Bordetella pertussis* by a monoclonal antibody-based colony blot assay. J Clin Microbiol 1989;27:628-31.
  62. Houard S., Hackel C., Herzog A., Bollen A. Specific identification of *Bordetella pertussis* by the p.c.r. Res Microbiol 1989;140:477-87.
  63. He Q., Mertsola J., Soini H., Viljanen M.K. Sensitive and specific polymerase chain reaction for detection of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal specimens. J Pediatr 1994;124 (Pt 6):421-6.
  64. Reizenstein E. Diagnostic polymerase chain reaction. Dev Biol Stand 1997;89:247-54.
  65. Douglas E., Coote J.G., Parton R., McPheat W. Identification of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal swabs by PCR amplification of a region of the adenylate cyclase gene. J Med Microbiol 1993;38:140-4.
  66. Glare E.M., Paton J.C., Premier R.R., et al. Analysis of a repetitive DNA sequence from *Bordetella pertussis* and its application to the diagnosis of pertussis using the PCR. J Clin Microbiol 1990;28:1982-7.
  67. Meade B.D., Bollen A. Recommendations for use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of *Bordetella pertussis* infections [report of a round-table meeting held in Rexensart, Belgium, on 12 May 1993]. J Med Microbiol 1994;41:51-5.
  68. Lind-Brandberg L., Welinder-Olsson C., Lagergard T., et al. Evaluation of PCR for diagnosis of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* infections. J Clin Microbiol 1998;36:679-83.
  69. Van der Zee A., Agterberg C., Peeters M., et al. Polymerase chain reaction assay for pertussis: simultaneous detection and discrimination of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. J Clin Microbiol 1993;31:2134-40.

70. Wadowsky R.M., Laus S., Libert T., et al. Inhibition of PCR-based assay for *Bordetella pertussis* by using calcium alginate fiber and aluminum shaft components of a NF swab. *J Clin Microbiol* 1994;32:1054-7.
71. Pang J., Modlin J., Yolken R. Use of modified nucleotides and uracil-DNA glycosylase (UNG) for the control of contamination in the PCR-based amplification of RNA. *Mol Cell Probes* 1992;6:251-6.
72. Кириллова Г.А., Сухинова Е.Е., Шмелева Е.И., и соавт. Опыт применения иммуноферментного анализа для диагностики коклюша. *Журн микробиол эпидемиол иммунол* 1994;6:83-4.
73. Машков А.В., Михайлова З.М., Дядюнова И.В. Ответные реакции организма ребенка на антиген коклюшного микроба при инфекции и вакцинации. В кн.: Проблемы коклюша. М.; 1961. с. 57-62.
74. Галазка А. Иммунологические основы иммунизации. Модуль 4. Коклюш. ВОЗ, Женева; 1993.
75. Ларшутин С.А., Смирнов В.Д., Сюндюкова Р.А., Провсиркина Т.Д. Лабораторная диагностика коклюша. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 1998; (4):50-2.
76. Hewlett E.L., Sauer K.T., Myers G.A., et al. Induction of a novel morphological response in Chinese hamster ovary cells by pertussis toxin. *Infect Immun* 1983;40:1198-230.
77. Mertsola J., Ruuskanen O., Kuronen T., Viljanen M.K. Serological diagnosis of pertussis: comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and bacterial agglutination. *J Infect Dis* 1983;147:252-7.
78. Viljanen M.K., Ruuskanen O., Granberg C., Salmi T.T. Serological diagnosis of pertussis: IgM, IgA and IgG antibodies against *Bordetella pertussis* measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Scand J Infect Dis* 1982;14:117-22.
79. Van der Zee A., Agterberg C., Peeters M., et al. A clinical validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* polymerase chain reaction: comparison with culture and serology using samples from patients with suspected whooping cough from a highly immunized population. *J Infect Dis* 1996;174:89-96.
80. Granstrom G., Askelof P., Granstrom M. Specific immunoglobulin A to *Bordetella pertussis* antigens in mucosal secretion for rapid diagnosis of whooping cough. *J Clin Microbiol* 1988;26:869-74.
81. He Q., Mertsola J., Soini H., et al. Comparison of polymerase chain reaction with culture and enzyme immunoassay for diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol* 1993; 31:642-5.
82. He Q. Diagnosis of *Bordetella pertussis* infection and investigation of pertussis immunity by PCR and EIA serology [dissertation]. Turku; 1994.
83. Halperin S.A., Bortolussi R., Wort A.J. Evaluation of culture, immunofluorescence and serology for the diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol* 1989;27:752-7.

УДК 616.992-085.282

## Новые препараты для лечения инвазивных микозов

Н.Н. Климко<sup>1</sup>, А.В. Веселов<sup>2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инвазивные микозы становятся все более актуальной проблемой практической медицины. Это связано с увеличением численности иммунокомпрометированных популяций пациентов. Несмотря на то, что основными возбудителями инвазивных микозов до сих пор остаются *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Cryptococcus neoformans*, растет число случаев системной грибковой инфекции, вызванной редкими мицелиальными грибами и не-*albicans* штаммами грибов рода *Candida*. Смена спектра возбудителей и высокая частота нежелательных явлений при использовании системных антимикотиков

привели к потребности в создании новых противогрибковых препаратов, как в ряду уже существующих классов, так и путем создания новых химических структур. В статье рассмотрены основные представители новых антимикотиков для системного применения, сделана попытка их сравнительной характеристики, включая особенности их фармакокинетики, фармакодинамики, спектра активности, нежелательных явлений, а также перспектив применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** инвазивные микозы, антимикотики, противогрибковая терапия.

## New Antifungals for the Treatment of Invasive Mycoses

N.N. Klimko<sup>1</sup>, A.V. Veselov<sup>2</sup><sup>1</sup> Saint-Peterburg Medical Academy for Postgraduate Education, St.-Petersburg, Russia<sup>2</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Invasive mycoses becoming more and more important problem of the modern medicine that is reflecting the increasing number of immunocompromised patients population. Despite the fact that the main causative agents remain *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* and *Cryptococcus neoformans*, the number of cases of systemic fungal infection due to rare molds and non-*albicans* strains of *Candida* spp. is increasing. Changes in the spectrum of causative agents and unacceptable high number of adverse events during the therapy

with many of the traditional systemic antifungals leads to the necessity of creating new antifungal agents by widening of existing classes and by making new ones. In this article an attempt to describe the main representatives of the new antifungals and comparative analysis including pharmacokinetic, spectrum of activity, adverse events and the perspectives of their usage is made.

**Key words:** invasive mycoses, antifungals, antifungal therapy.

Контактный адрес:  
Николай Николаевич Климко  
Эл. почта: n\_klimko@mail.ru

## Введение

Внедрение в клиническую практику новых медицинских технологий (трансплантация органов и тканей, высокодозная иммуносупрессивная терапия, инвазивные диагностические и лечебные процедуры), пандемия ВИЧ-инфекции и широкое применение антибактериальных препаратов привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов. Количество инвазивных грибковых инфекций прогрессивно увеличивается, а атрибутивная летальность остается неприемлемо высокой [1].

Основными возбудителями инвазивных микозов до сих пор остаются *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus* и *Cryptococcus neoformans*. Вместе с тем отмечается рост частоты инфекций, обусловленных резистентными к наиболее широко применяемым антимикотикам штаммами *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. и др. [2]. Другой важной проблемой является возрастание числа *Candida* spp., в частности *C. glabrata* и *C. krusei*, резистентных к азолам первого поколения и со сниженной чувствительностью к амфотерицину В [3]. Повышается частота инвазивного аспергиллеза, рефрактерного к стандартной терапии амфотерицином В и итраконазолом [4].

Длительное время в арсенале врачей имелось только несколько препаратов для лечения инвазивных микозов: амфотерицин В, азолы первого поколения (кетоназол, итраконазол, флуконазол) и 5-фторцитозин. В последние годы число новых противогрибковых препаратов увеличивается. Некоторые из них, такие как вориконазол, каспифунгин и микафунгин, уже рекомендованы для использования в клинической практике, другие находятся на стадии клинических испытаний. К последним относятся равуконазол, позаконазол, альбаконазол, анидулафунгин, липосомальный нистатин и представители таких новых групп препаратов, как никкомицины, сордарины и др. [5, 6].

В настоящем обзоре представлены данные литературы по сравнительной характеристике новых антимикотиков, включая особенности их фармакокинетики, фармакодинамики, спектра активности, нежелательных явлений (НЯ), что позволяет судить о перспективах их применения в клинической практике.

## Азолы

Азолы, как и прежде, остаются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения инвазивных грибковых инфекций, вызванных как

*Candida* spp. (флуконазол), так и мицелиальными грибами (итраконазол). Среди препаратов данной группы к категории новых антимикотиков можно отнести триазолы второго поколения – вориконазол (Pfizer Inc.), равуконазол (Bristol-Myers Squibb), позаконазол (Schering-Plough) и альбаконазол (Grupo Uriach). Вориконазол и равуконазол являются дериватами флуконазола, а позаконазол и альбаконазол производными итраконазола (рис. 1).

## Вориконазол

Вориконазол отличается от своего предшественника – флуконазола – прежде всего более широким спектром антифунгальной активности.

Механизм действия его основан на блокаде синтеза фермента С14 $\alpha$ -деметилазы, связанного с продукцией эргостерола – важного компонента мембраны клетки грибов. Ингибирование фермента является дозозависимым процессом. Вориконазол сильнее, чем другие азолы, воздействует на данный фермент за счет связывания с большим числом аминокислот субстрата. На дрожжевые грибы вориконазол, как и другие азолы, действует фунгистатически, хотя в отношении некоторых мицелиальных возбудителей препарат обладает фунгицидной активностью [5, 7].

Вориконазол высокоактивен в отношении *Candida* spp., в том числе резистентных к флуконазолу штаммов *C. krusei* и *C. glabrata*. В целом, МПК вориконазола для *C. albicans* в 10–100 раз ниже, чем флуконазола. Максимальная активность в отношении *C. albicans* достигается уже при концентрации вориконазола в 4 раза превышающей значения его МПК, а для *C. glabrata* и *C. tropicalis* – при концентрациях, совпадающих с показателями МПК (0,007–4 мг/л). Установлено, что вориконазол обладает высокой активностью *in vitro* и против других дрожжей, в том числе *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon asahii* и *Saccharomyces cerevisiae* [8]. Вориконазол активен в отношении *Aspergillus* spp., в том числе резистентных к амфотерицину В штаммов *A. terreus*. На *A. fumigatus* и *A. flavus* вориконазол оказывает фунгицидное действие. Минимальная летальная концентрация (МЛК) для аспергилл варьирует от 0,5 до 8 мг/л, при среднем значении  $\approx$  4 мг/л [9, 10]. Вориконазол также активен (МПК 1 мг/л) в отношении штаммов *A. fumigatus*, резистентных к итраконазолу (МПК > 16 мг/л) [11]. МПК вориконазола в отношении *Scedosporium apiospermum* составляет 0,5 мг/л, в то время как для итраконазола и амфотерицина В данный показатель составляет 2 и 8 мг/л соответственно [12]. В отношении *Fusarium* spp. показатели МПК сопоставимы с таковыми амфотерицина В и

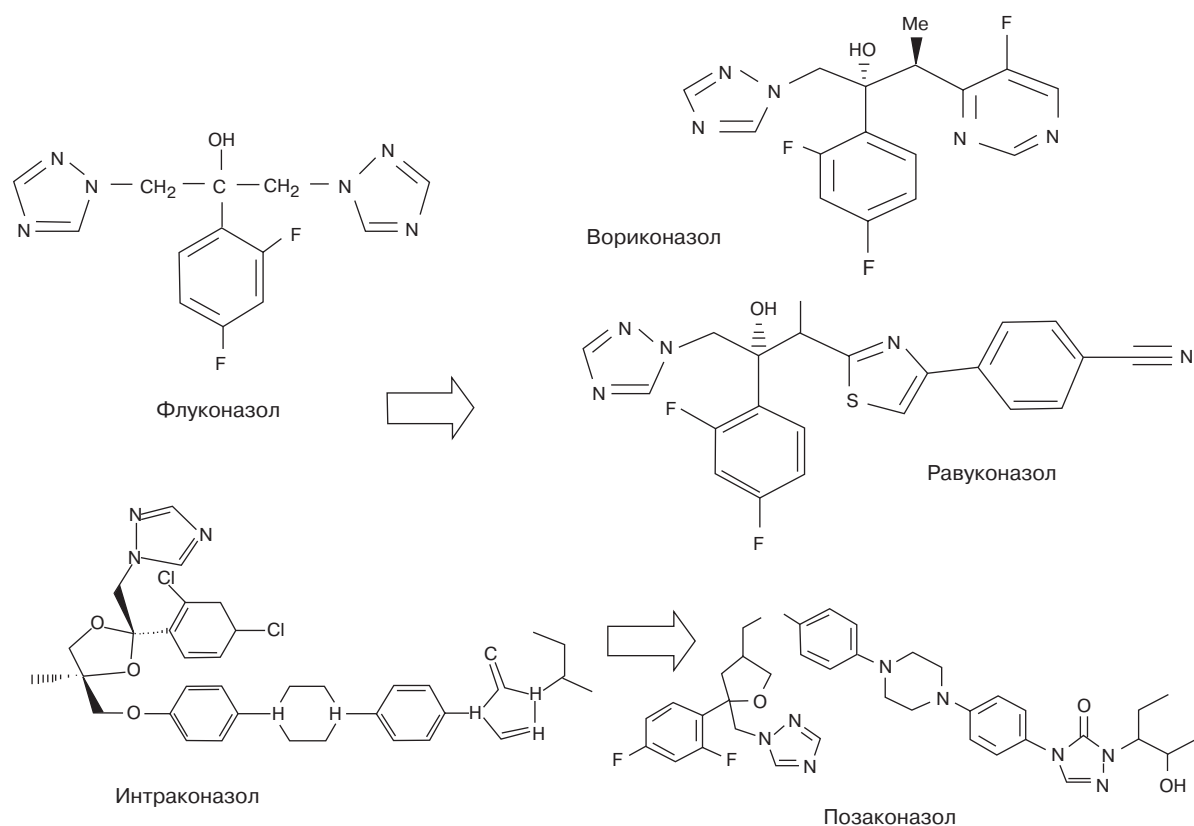


Рис. 1. Химическая структура азолов.

ниже значений МПК итраконазола. Однако, в отличие от амфотерицина В и итраконазола, вориконазол обладает фунгицидной активностью против *Fusarium* spp. Зигомицеты к вориконазолу не чувствительны [10].

Вориконазол может применяться как внутривенно, так и внутрь. Препарат имеет высокую биодоступность при приеме внутрь (до 90%), на которую не влияет рН желудочного содержимого. Отличается нелинейной фармакокинетикой. При удвоении нагрузочной дозы его площадь под фармакокинетической кривой увеличивается в 4 раза. Вориконазол создает высокие концентрации в тканях и спинномозговой жидкости (табл. 1). Метаболизируется в печени, менее 5% препарата выводится с мочой в неизменном виде. Пиковая концентрация в сыворотке крови достигается через 2 ч, период полувыведения составляет около 6 ч [13]. Для вориконазола характерны свойственные азолам лекарственные взаимодействия: концентрация вориконазола в плазме может снижаться при его совместном использовании с рифампицином, карбамазепином, барбитуратами пролонгированного действия; циметидин, ранитидин, эритромицин, азитромицин и индинавир незначительно снижают кон-

центрацию вориконазола в плазме. Сам вориконазол замедляет метаболизм таких препаратов, как терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин, повышение концентрации которых в крови может сопровождаться удлинением интервала QT и развитием желудочковых аритмий [14, 15].

Эффективность вориконазола доказана в клинических исследованиях [16, 17]. В многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность вориконазола и амфотерицина В при стартовой терапии инвазивного аспергиллеза у 277 иммунокомпрометированных пациентов. В конце 12-недельного лечения вориконазолом клинический эффект наблюдался у 53% больных, амфотерицином В – у 32%. Выживаемость при лечении вориконазолом составила 71%, амфотерицином В – 58% (p 0,02). Результаты исследования показали, что вориконазол является более эффективным препаратом при стартовой терапии инвазивного аспергиллеза, чем амфотерицин В [16].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность вориконазола (0,4 г/сут) с флуконазолом (0,2 г/сут) у 391 пациента с кандидозом пищевода. Установлена сходная эффективность вориконазола

Таблица 1. Сравнительная характеристика азолов

Показатель	Флуконазол	Вориконазол	Позаконазол
T <sub>1/2</sub> , ч	24	6–24	8–24
Путь выведения	С мочой (80%)	С желчью	Через ЖКТ (90%)
Степень проникновения в ликвор	+++	+++	+ / +++
Уровень ингибирования ферментов печени (СYP 3A4*)	+/-	+++ (СYP 3A4 и 2C9*)	+++
Возможность приема внутрь	Да (таблетки)	Да (таблетки)	Да (суспензия)
Возможность парентерального введения	Да (в/в)	Да (в/в)	В стадии разработки
Спектр активности	<i>Candida</i> spp., <i>C. neoformans</i> , не действует на <i>Aspergillus</i> spp.	То же, что и для флуконазола + <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp.	То же, что и для вориконазола + зигомицеты

Примечание: \*изоферменты цитохрома P450, отвечающие за метаболизм препаратов в печени.

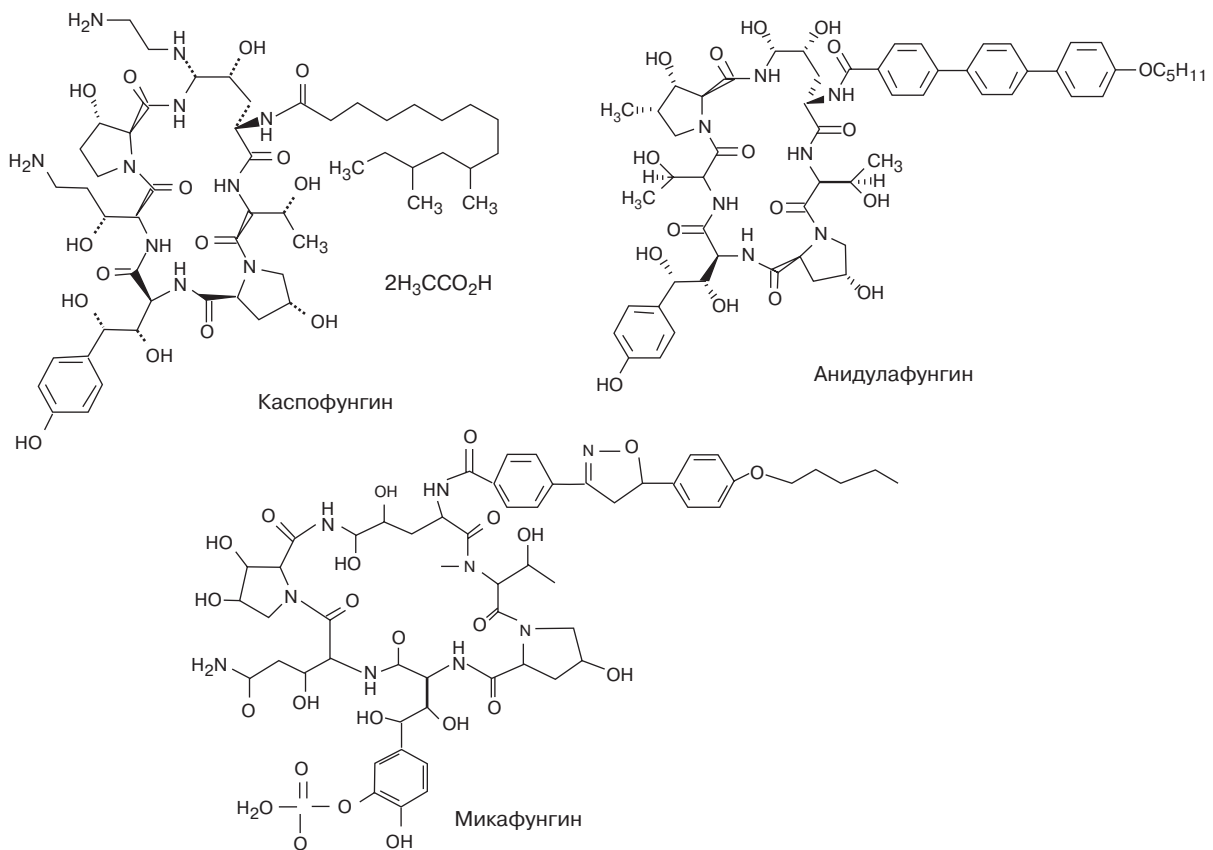


Рис. 2. Химическая структура эхинокандинов.

и флуконазола, составившая по данным эзофагоскопии 95% в группе вориконазола и 90% – в группе флуконазола [17]. В настоящее время заканчивается многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности вориконазола и амфотерицина В при инвазивном кандидозе у больных без нейтропении.

Возможность эмпирического применения вориконазола при нейтропенической лихорадке изучена в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании ( $n=837$ ). По принятым в исследовании критериям, по эффективности вориконазол достоверно не отличался от препарата сравнения – липосомального амфотерицина В. Вместе с тем ин-

вазивные микозы на фоне эмпирической терапии вориконазолом развились в 1,9% случаев, а у пациентов, получавших липосомальный амфотерицин В – в 5% случаев ( $p=0,02$ ) [18].

Эффективность использования вориконазола при инвазивном сцедоспориозе и фузариозе, которые, как правило, не поддаются лечению традиционными антимикотиками, была показана в открытых клинических исследованиях. При лечении инфекций, вызванных *Scedosporium apiospermum*, эффективность препарата составила 63%, инфекций, вызванных *Fusarium* spp. – 43% [19, 20].

В многоцентровом исследовании изучали возможность применения вориконазола у 273 пациентов с инвазивными микозами, рефрактерными к предшествующей терапии, и у 28 пациентов с микозами с невыясненным эффектом лечения. У этих пациентов вориконазол был эффективен в 50% случаев (при аспергиллезе – в 44%, кандидозе – 58%, криптококкозе – 39%, фузариозе – 46%, сцедоспориозе – 30%, пенициллозе – в 90% случаев). Выживаемость на 90-е сутки после начала лечения составила в целом 66% [21].

В другом исследовании изучена эффективность вориконазола у 69 детей в возрасте от 9 мес до 15 лет с инвазивными микозами, рефрактерными к стандартной противогрибковой терапии. У 45% пациентов было отмечено полное выздоровление, у 19% – улучшение, у 36% пациентов терапия оказалась неэффективной [22].

Исследования показали хорошую переносимость препарата. Наиболее частой *нежелательной лекарственной реакцией* (НЛР), не наблюдавшейся при использовании других азолов, является обратимое нарушение зрения. Кроме того, возможно развитие кожной сыпи, повышение уровня аминотрансфераз и билирубина и реакции фотосенсибилизации. Все эти явления обычно носят транзиторный характер и не требуют отмены или снижения дозы препарата [23].

В настоящее время вориконазол разрешен для медицинского применения в странах Европы и США. Начало применения в России ожидается с 2004 года. Вориконазол позиционируется как препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза и инфекций, вызванных *S. apiospermum* и *Fusarium* spp., а также как средство лечения других инвазивных микозов, рефрактерных к стандартной противогрибковой терапии.

### **Равуконазол**

Равуконазол (BMS-207147) имеет химическую структуру, сходную с флуконазолом и вориконазолом. Препарат характеризуется широким спектром

антимикотической активности, включающим и полирезистентные штаммы. Он обладает активностью в отношении *Candida* spp., в том числе *C. krusei* и *C. glabrata*, а также в отношении *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp. и *Cryptococcus neoformans* [24–27]. По данным, полученным при исследовании *in vitro*, равуконазол высокоэффективен в отношении *Candida* spp. (МПК<sub>90</sub> 0,25 мг/л, для 98% штаммов МПК<sub>4</sub> мг/л), однако менее активен в отношении штаммов *Candida* spp., умеренно резистентных и резистентных к флуконазолу [28].

В одном из исследований *in vivo* у морских свинок равуконазол продемонстрировал более высокую клиническую эффективность при инвазивном аспергиллезе по сравнению с амфотерицином В и итраконазолом. В группе контроля (противогрибковые препараты не применялись) летальность составила 100%; в группах животных, получавших равуконазол в дозе 5 и 10 мг/кг/сут, летальных исходов не было; среди животных, получавших препарат в дозе 25 мг/кг/сут, был один летальный исход. В группе, получавших итраконазол в дозах 5 и 10 мг/кг/сут, были зарегистрированы соответственно два и один летальный исход. В группе амфотерицина В (1,25 мг/кг/сут) был отмечен один летальный исход [29].

Равуконазол выпускается в формах для парентерального введения и приема внутрь. Обладает высокой биодоступностью. Характеризуется очень длительным периодом полувыведения (до 100 ч) и относительно небольшим числом лекарственных взаимодействий. В настоящее время препарат находится на стадии клинических испытаний [30].

### **Позаконазол**

Позаконазол (SCH 56592) является производным итраконазола. Препарат имеет очень низкую растворимость в воде, в настоящее время доступен только в лекарственной форме для приема внутрь [30].

Позаконазол характеризуется широким спектром антимикотического действия. Он высокоактивен в отношении дрожжей, включая *Candida* spp. и *Cryptococcus neoformans*, а также большинства мицелиальных возбудителей микозов, в том числе полирезистентных штаммов *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp. Важной особенностью позаконазола, отличающей его от большинства других антимикотиков, является активность против зигомицет – *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp. (табл. 2). В исследованиях *in vivo* препарат был эффективен при инфекциях, вызванных *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и зигомицетами. По переносимости и профилю нежелательных реакций сравним с другими азолами [31–36].



В настоящее время препарат находится на стадии клинических испытаний. Имеются сообщения об успешном применении позаконазола при инвазивном зигомикозе [37] и множественных абсцессах головного мозга, вызванных *S. apiospermum* [38]. По предварительным данным, позаконазол является перспективным препаратом для лечения зигомикоза, фузариоза, а также рефрактерного аспергиллеза [39].

### Альбаконазол

Альбаконазол (UR-9825) является наименее изученным из рассмотренных азолов. Характеризуется широким спектром активности *in vitro*, в том

Таблица 2. Активность азолов в отношении зигомикетов (сводные данные)

Препараты	МПК, мг/л	
	диапазон	МПК <sub>90</sub>
<i>Rhizopus</i> spp.		
Итраконазол	0,25–32	4
Вориконазол	4–64	16
Позаконазол	0,125–1	0,5
<i>Mucor</i> spp.		
Итраконазол	1–32	–
Вориконазол	16–64	–
Позаконазол	0,5–2	–
<i>Absidia</i> spp.		
Итраконазол	0,03–0,25	0,25
Вориконазол	2–16	16
Позаконазол	0,06–0,25	0,125
<i>Rhizomucor</i> spp.		
Итраконазол	0,06–0,125	–
Вориконазол	4	–
Позаконазол	0,06–0,125	–

числе против *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и *Paecilomyces* spp. Особого внимания заслуживает установленная *in vitro* и *in vivo* активность альбаконазола в отношении *Scedosporium prolificans* – возбудителя микозов с очень высокой летальностью, резистентного ко всем существующим в настоящее время антимикотикам [40].

### Эхинокандины

Эхинокандины являются новым классом антимикотиков, хотя исследования данной группы препаратов продолжаются уже около 15 лет. Эхинокандины обладают отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3- $\beta$ -D-глюкана – важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов. В связи с тем, что 1,3- $\beta$ -D-глюкан отсутст-

вует в организме человека, эхинокандины обладают очень хорошей переносимостью с минимальным количеством нежелательных лекарственных реакций. Спектр активности эхинокандинов включает в себя *Aspergillus* spp. (в том числе штаммы, резистентные к амфотерицину В и итраконазолу), *Candida* spp. (включая резистентные к флуконазолу), *Pneumocystis carinii*. Препараты этой группы действуют на некоторые редкие мицелиальные грибы, такие как *Acremonium* spp., *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp. Эхинокандины не активны против *Cryptococcus* spp., *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp. У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность с азолами и полиенами [41].

В настоящее время группа эхинокандинов представлена тремя препаратами: каспофунгином (MSD), микафунгином (Fujisawa) и анидулафунгином (Vicuron).

### Каспофунгин

Каспофунгин является полусинтетическим водорастворимым липопептидом, образующимся за счет ферментации продуктов жизнедеятельности гриба *Glarea lozoyensis* [42].

Каспофунгин обладает цидной активностью против *Candida* spp., включая штаммы, резистентные (*C. krusei*) и со сниженной чувствительностью (*C. glabrata*) к азолам первого поколения, а также штаммы, резистентные к амфотерицину В (*C. lusitanae*). В целом показатели МПК каспофунгина варьируют от 0,015 до 4 мг/л. В отношении штаммов *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* значения МПК<sub>90</sub> составляют  $\leq$  1 мг/л (0,125–1 мг/л). В то же время для *C. krusei*, *C. guilliermondii* и *C. famata* данный показатель находится в пределах от 1 до 2 мг/л [43]. Каспофунгин не активен в отношении *Cryptococcus neoformans*, среднее значение МПК для которого составляет 32 мг/л. Отсутствие активности против данного возбудителя может быть связано с низким содержанием поверхностного 1,3- $\beta$ -D-глюкана, наличием полисахаридной капсулы, что затрудняет проникновение препарата [44, 45].

Каспофунгин действует статически на *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*, в том числе и на резистентные к амфотерицину В штаммы. Показатели его МПК находятся на уровне  $<0,5$  мг/л [46, 47]. Активен против *Acremonium* spp., *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp., *Trichoderma* spp. и *Alternaria* spp. Активность каспофунгина в отношении других мицелиальных грибов варьирует в зависимости от вида. Например, каспофунгин действует на *Paecilomyces variotii* (МПК  $\leq 0,5$  мг/л) и *Scedosporium apiospermum*, но не активен против

*Paecilomyces lilacinus* (МПК от 3 до 100 мг/л) и *Scedosporium prolificans* [47, 48]. Каспофунгин не активен в отношении *Fusarium* spp. (МПК >50 мг/л) и *Rhizopus* spp. (МПК >100 мг/л) [47–49].

Каспофунгин действует на диморфные грибы, в частности *Blastomyces dermatitidis* и *Histoplasma capsulatum*. Менее активен в отношении *Sporothrix schenckii* (средняя МПК 5,4 мг/л) [50, 51]. В отличие от амфотерицина В и триазолов, каспофунгин действует на *Pneumocystis carinii*, клеточная стенка которого содержит 1,3-β-D-глюкан. В то же время препарат не активен против вегетативных форм данного возбудителя, которые не содержат этого компонента [52].

Каспофунгин вводится внутривенно, биодоступность при пероральном приеме низкая. Препарат растворим в воде. Отличается высокой степенью связывания с белками плазмы крови (97%). Создает высокие концентрации в почках, печени, селезенке и легких, более низкие – в головном мозге. После введения 70 мг концентрация препарата в сыворотке крови составляет 12 мг/л, через 24 ч – 1–2 мг/л. Каспофунгин метаболизируется в печени, не связан с изоферментами цитохрома Р450. Почечный клиренс минимальный, в связи с чем модификация дозы при нарушении функции почек не требуется. Время полувыведения – 9–11 ч. В отличие от азолов лекарственные взаимодействия каспофунгина немногочисленны: рифампицин, дексаметазон и карбамазепин умеренно повышают, а циметидин снижает клиренс каспофунгина, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы препарата. Применение вместе с циклоспорином не рекомендуется.

Эффективность каспофунгина при кандидозе пищевода у различных категорий иммунокомпрометированных пациентов оценена в трех контролируемых клинических исследованиях. В двух из них каспофунгин (35, 50 и 70 мг в сутки) сравнивали с амфотерицином В (0,5 мг/кг/сут). Статистически достоверного различия эффективности каспофунгина и амфотерицина В выявлено не было, в то же время исследователи отметили достоверно более высокую токсичность амфотерицина В. При сравнении каспофунгина (50 мг/сут) и флуконазола (200 мг/сут внутривенно) достоверного различия в эффективности препаратов также выявлено не было [53–55].

Эффективность каспофунгина (70 мг в первый день, затем 50 мг/сут) и амфотерицина В (0,6–1,0 мг/кг/сут) при инвазивном кандидозе сравнивали в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. Всего было включено 239 пациентов, эффективность терапии была оценена у

224 из них. Эффективность терапии в группе каспофунгина была сравнима с таковой в группе амфотерицина В, составляя соответственно 73,4 и 61,7% (95% доверительный интервал – 0,7 и 26,0). Однако при оценке эффективности через 5 дней после начала терапии показатели эффективности каспофунгина были достоверно выше, чем у амфотерицина В: 80,7 и 64,9% соответственно (95% доверительный интервал – 1,1 и 29,7). При оценке выживаемости через 6–8 нед данный показатель был одинаков в обеих группах [56].

Эффективность каспофунгина также оценивалась при инвазивном аспергиллезе, рефрактерном к терапии амфотерицином В или итраконазолом. Из 90 пациентов, включенных в исследование, оценка клинической эффективности была проведена у 83. Эффективность каспофунгина составила 45% среди пациентов, получавших лечение более 1 дня, и 56% в группе пациентов, получавших препарат не менее 7 дней [57].

Активно исследуется эффективность комбинированного применения каспофунгина с другими антимикотиками (обычным и липосомальным амфотерицином В, вориконазолом, итраконазолом и др.) при различных микозах, рефрактерных к стандартному лечению. При рефрактерном к липосомальному амфотерицину В инвазивном аспергиллезе эффективность комбинированной терапии каспофунгином и липосомальным амфотерицином В, по данным разных исследований, составила 45% [58] и 60% [59].

Проведенные исследования продемонстрировали очень низкую токсичность каспофунгина. Такие НЛР, как лихорадка, тошнота, рвота, флебит были отмечены менее чем у 3% пациентов и, как правило, не требовали снижения дозы или отмены препарата [55, 56].

Каспофунгин разрешен для медицинского применения в России, странах Европы и США. В настоящее время показаниями к применению каспофунгина являются кандидоз пищевода, инвазивный кандидоз, а также рефрактерный к стандартной терапии инвазивный аспергиллез.

### **Микафунгин**

Микафунгин (FK-463) является полусинтетическим препаратом, получаемым путем химической модификации продуктов жизнедеятельности гриба *Coleophoma empedri*. Обладает широким спектром активности *in vitro*, который включает *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, в том числе резистентные к азолам и амфотерицину В штаммы. Препарат активен в отношении *Aspergillus* spp., хотя и не оказывает на них цидного действия. Как и все эхинокандины, микафунгин не обладает

активностью против *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp. и *Trichosporon* spp. [60, 61].

В завершившейся недавно II фазе клинического исследования микафунгина при инвазивном аспергиллезе была продемонстрирована его эффективность в качестве препарата для моно- или комбинированной терапии у 283 детей и взрослых. Клиническая и микробиологическая эффективность микафунгина в монотерапии составила 45%, в комбинированной терапии – 35% [62].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании была показана эффективность применения микафунгина для профилактики инвазивных микозов при трансплантации костного мозга [63].

Как и другие кандиды, микафунгин отличается низкой частотой НЛР, которые, как правило, не требуют модификации дозы или отмены препарата.

В настоящее время препарат разрешен для клинического применения в Японии. Микафунгин рассматривается как средство лечения рефрактерных к стандартному лечению инвазивных микозов.

### **Анидулафунгин**

Анидулафунгин (LY303366) обладает спектром активности, сходным с каспофунгином и микафунгином. Препарат высокоактивен *in vitro* в отношении *Candida* spp., включая штаммы, резистентные к флуконазолу. В одном исследовании активность анидулафунгина против *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei* была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем флуконазола и итраконазола, но в то же время он был менее активен против *C. famata* и *C. parapsilosis* [64]. В отношении *Aspergillus* spp. анидулафунгин более активен (МПК<sub>90</sub> 0,03 мг/л) по сравнению с вориконазолом (МПК<sub>90</sub> 0,12 мг/л), итраконазолом (МПК<sub>90</sub> 0,12 мг/л) и амфотерицином В (МПК<sub>90</sub> 1 мг/л) [65]. Сведения о безопасности и переносимости анидулафунгина ограничены, но предварительные данные исследований позволяют предположить, что по данным показателям он не будет уступать другим представителям группы эхинокандинов [66, 67]. Кроме того, было отмечено, что на фармакокинетику анидулафунгина не оказывают влияние нарушение функции печени и почек [68]. В настоящее время препарат находится на стадии клинических испытаний.

### **Липосомальный нистатин**

Полиеновый антимикотик широкого спектра действия нистатин более 50 лет используется для местной терапии поверхностных микозов [69, 70]. В связи с низкой биодоступностью нистатина при приеме внутрь исследовалась возможность его па-

рентерального введения. Однако эти попытки сопровождались развитием серьезных НЛР. Для решения данной проблемы была создана липосомальная форма нистатина [71].

Т. Wallace и соавт. оценивали эффективность липосомального нистатина (2 мг/кг/сут) при лечении инвазивного аспергиллеза у мышей с индуцированной нейтропенией. Летальность в группе животных, получавших препарат, была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (без лечения, солевой раствор и пустые липосомы) [72]. А. Groll и соавт. провели два исследования, в которых оценивалась безопасность и эффективность липосомального нистатина у кроликов с легочным аспергиллезом и диссеминированным кандидозом. При применении липосомального нистатина повышалась выживаемость, снижалась степень повреждения тканей и их обсемененность в сочетании с достаточно хорошей переносимостью лечения. Также отмечено, что липосомальный нистатин обладает меньшей нефротоксичностью по сравнению с амфотерицином В и ему свойственна дозозависимая активность [73].

К настоящему времени количество сообщений о клиническом изучении липосомальной формы нистатина невелико. В 1993 году завершилась I фаза исследования безопасности, переносимости и фармакокинетики липосомального нистатина, который назначали в виде одной дозы 17 пациентам с ВИЧ-инфекцией. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от дозы получаемого препарата: 0,25, 0,5, 0,75 и 1 мг/кг. Клинически значимых НЛР выявлено не было. Период полувыведения препарата составил 5 ч, параметры фармакокинетики не зависели от используемой дозы. Было отмечено увеличение площади под фармакокинетической кривой при повышении дозы от 0,25 до 0,75 мг/кг [74].

В другом исследовании у 5 пациентов с инвазивным аспергиллезом, рефрактерным к амфотерицину В, липосомальный нистатин применяли в дозе 4 мг/кг/сут в течение 21–31 дня. У 4 пациентов лечение оказалось эффективным, один умер от бактериальной пневмонии. У одного пациента развилась острая токсическая реакция в виде озноба, лихорадки и диспноэ, которая купировалась после назначения глюкокортикоидов. У всех пациентов на фоне предшествовавшей терапии амфотерицином В регистрировалось повышение уровня сывороточного креатинина (до 184–256 мкмоль/л), который нормализовался после назначения липосомального нистатина [75]. В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности липосомального нистатина при инвазивном кандидозе у

пациентов без нейтропении, у пациентов с нейтропенической лихорадкой, а также при рефрактерных к стандартному лечению микозах.

### Препараты других групп

В настоящее время в стадии разработки находится большое количество антимикотиков, являющихся представителями как новых, так и уже существующих фармакологических групп.

#### Коринекандин

Является новым гликолипидным аналогом одного из структурных вариантов папулакандина (хитекандина), полученным биосинтетическим путем из культуры *Coryneum modonium*. МПК<sub>50</sub> коринекандина в отношении *C. albicans* составляет 12,9 мг/л, что сопоставимо с показателями папулакандина В (1,9 мг/л) и цилофунгина (52 мг/л) [76].

#### Фузакандин

Фузакандин выделен из *Fusarium sambucinum* и представляет собой еще один структурный вариант хитекандинов. Основным его отличием от других представителей данного класса является то, что по своей структуре он относится к трисахаридам, в то время как другие препараты являются дисахаридами. В опытах *in vivo* фузакандин проявлял довольно низкую противогрибковую активность, что обусловлено прежде всего крайне высокой степенью связывания его с белками плазмы [77].

#### Сордарины

Сордарин был получен в 1971 г. из культуры *Sordaria araneosa*, но его механизм действия оказался выясненным только недавно. Сордарины ингибируют синтез белка путем стабилизации комплекса, состоящего из фактора элонгации 2 и рибосомы. Препараты этой группы оказывают специфическое действие на синтез белка клетками грибов и не действуют на белковый синтез млекопитающих. Несмотря на то, что сордарины активны в отношении *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. kefyr* (МПК для большинства штаммов <0,01 мг/л), они почти в 100 раз менее активны в отношении *C. glabrata* и *C. krusei*. Сордарины активны против *A. flavus*, но не действуют на *A. fumigatus* [78, 79].

#### Циспентацин

Получен из культуры *Bacillus cereus* и является циклической β-аминокислотой. Имеет двойной механизм действия, связанный с воздействием на транспорт аминокислот через клеточную стенку

гриба и их метаболизм. В то же время на активность самого циспентацина могут оказывать влияние некоторые аминокислоты. Это обуславливает его высокую активность *in vivo* и относительно низкие показатели активности *in vitro*. Один из дериватов циспентацина, PLD-118 (Pliva), в настоящее время проходит II фазу клинических испытаний [80–82].

#### Азоксисациллин

Представляет собой алифатическую аминокислоту, полученную из *B. cereus* и обладающую широким спектром противогрибковой активности. Показатели МПК в отношении *Candida* spp. (включая резистентные к азолам штаммы) и *Aspergillus* spp. составляют <10 мг/л. Препарат не активен против *C. neoformans*. Для решения вопроса о возможности клинического применения азоксисациллина необходима модификация его молекулы с целью улучшения фармакокинетических свойств [83, 84].

### Заключение

В последние годы число противогрибковых препаратов быстро увеличивается. В арсенале врачей появились новые эффективные и безопасные антимикотики для лечения инвазивных микозов, в частности вориконазол и каспофунгин. Терапия таких тяжелых микозов, как рефрактерный аспергиллез и фузариоз, сегодня стала возможной благодаря появлению вориконазола. По всей видимости, с внедрением в клиническую практику позаконазола станет возможной альтернативная терапия зигомикозов, до сегодняшнего дня отвечавших на терапию только амфотерицином В. Каспофунгин, а также другие эхинокандины в настоящее время стали препаратами резерва при лечении рефрактерных форм кандидоза и аспергиллеза. Липосомальный нистатин, несмотря на обнадеживающие результаты первых исследований, требует дальнейшего изучения, но не исключено, что данный препарат будет использоваться для терапии случаев инвазивного аспергиллеза и кандидоза, не отвечающих на терапию другими группами препаратов. Появляющиеся новые классы противогрибковых препаратов, такие как папулакандины и сордарины, требуют дальнейшего тщательного изучения. Возможно, что в ближайшие несколько лет число противогрибковых препаратов достигнет нескольких десятков, а разрабатываемые в настоящее время режимы терапии займут свое достойное место в лечении таких серьезных заболеваний, как системные микозы.

## Литература

- Groll A.H., Shah P.M., Mentzel C., et al. Trends in post-mortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33:23-32.
- Singh N. Trends in epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1692-6.
- Liebowitz L.D., Ashbee H.R., Evans E.G.V., et al. A two year global evaluation of the susceptibility of *Candida species* to fluconazole by disk diffusion. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 4:27-33.
- Denning D.W. Therapeutic outcome of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:608-15.
- Kontoyiannis D.P., Mantadakis E., Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J Hosp Infect* 2003; 53:243-58.
- Wills E.A., Redinbo M.R., Perfect J.R., Del Poeta M. New potential targets for antifungal development. *Emerg Ther Targets* 2000; 4:1-32.
- Johnston D., Zhon X., Fukuoka T., et al. Voriconazole is highly active against the 14 $\alpha$ -demethylase of *Candida krusei*. Proceedings of the 39th ICAAC, San Francisco, September 18, 1995. Abstract 125.
- Klepser M.E., Malone D., Lewis R.E., et al. Evaluation of voriconazole pharmacodynamics using time-kill methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1917-20.
- Pearson M.M., Rogers D., Cleary J.D., Chapman S.W. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003; 37:420-32.
- Johnson E.M., Szekely A., Warnock D.W. In vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:741-5.
- Johnston D., Cannom R.R.M., Filler S.G. Amino acid substitutions in the *Aspergillus fumigatus* ERG11 gene product render it resistant to itraconazole yet susceptibility to voriconazole is maintained. Proceedings of the 40th ICAAC, Toronto; September 19, 2000. Abstract 1953.
- Espinel-Ingroff A. *In vitro* fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dermatiaceous fungi. *J Clin Microbiol* 2001; 39:954-8.
- Patterson B.E., Coates P.E. UK-109-496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: pharmacokinetics in man. Proceedings of the 35th ICAAC, San Francisco; September 18, 1995. Abstract F78.
- Greer N.D. Voriconazole: the newest triazole antifungal agent. *BUMC Proceedings* 2003; 16:241-8.
- Ghahramani P., Wood N.D., Kleinermans D., Love E.R. No significant pharmacokinetic interactions between voriconazole and indinavir. Proceedings of the 40th ICAAC, Toronto; September 18, 2000. p. 24.
- Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
- Ally R., Schurmann D., Kreisel W., et al. A randomized double-blind double-dummy multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1447-54.
- Walsh T.J., Pappas P., Winston D.J., et al. Voriconazole compared with Liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-34.
- Torre-Cisneros J., Gonsales-Ruiz A., Hodges M.R., Lutsar I. Voriconazole for the treatment of *S. apiospermum* and *S. prolificans* infection. Proceedings of the Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (New Orleans); 2000. Abstract 305.
- Perfect J.R., Lutsar I., Gonsales-Ruiz A. Voriconazole for the treatment of resistant and rare fungal infection. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (New Orleans); 2000. Abstract 303.
- Perfect J.R., Marr K.A., Walsh T.J., et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1122-31.
- Walsh T.J., Lutsar I., Driscoll T., et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:240-8.
- Johnson L.B., Kauffman C.A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36:630-7.
- Fung-Tomc J.C., Huczko E., Minassian B., Bonner D.P. *In vitro* activity of a new oral triazole, BMS-207147 (ER-30346). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:313-8.
- Carrillo A.J., Guarro J. *In vitro* activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2151-3.
- Roberts J., Schock K., Marino S., Andriole V.T. Efficacies of two new antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3381-8.
- Yamazumi T., Pfaller M.A., Messer S.A., et al. *In vitro* activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2883-6.
- Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J., et al. *In vitro* activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1723-7.
- Kirkpatrick W.R., Perea S., Coco B.J., Patterson T.F. Efficacy of ravuconazole (BMS-207147) in a guinea pig model of disseminated aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 49:353-7.
- Groll A.H., Piscitelli S.C., Walsh T.J. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* 1998; 44:343-50.
- Petraitiene R., Petraitis V., Groll A.H., et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH

- 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:857-69.
32. Manavathu E.K., Cutright J.L., Loebenberg D., Chandrasekar P.H. A comparative study of the *in vitro* susceptibilities of clinical and laboratory selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole (SCH 56592). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:229-34.
  33. Cacciapuoti A., Loebenberg D., Corcoran E., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2017-22.
  34. Marco F., Pfaller M.A., Messer S.A., Jones R.N. *In vitro* activity of a new triazole antifungal agent SCH56592, against clinical isolates of filamentous fungi. *Mycopathol* 1998; 141:73-7.
  35. Connolly P., Wheat L.J., Schnizlein-Bick C., et al. Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2604-8.
  36. Barchiesi F., Schimizzi A.M., Najvar L.K., et al. Interactions of posaconazole and flucytosine against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:135-9.
  37. Tobon A.M., Arango M., Fernandez D., Restrepo A. Mucormycosis (Zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1488-91.
  38. Mellingshoff I.K., Winston D.J., Mukwaya G., Schiller G.J. Treatment of *S. apiospermum* brain abscesses with posaconazole. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1648-50.
  39. Hachem R.Y., Raad I., Afif C.M., et al. An open, noncomparative multicenter study to evaluate efficacy and safety of posaconazole (SCH 56592) in the treatment of invasive fungal infections (IFI) refractory to or intolerant (I) to standard therapy (ST). Proceedings of the 40th ICAAC; Toronto, Canada; 2000. Abstract 112.
  40. Capilla J., Yustes C., Mayayo E., et al. Efficacy of albicanazole (UR-9825) in treatment of disseminated *Scedosporium prolificans* infection in rabbit. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1948-51.
  41. Denning D.W. Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:889-91.
  42. Letscher-Bru V., Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:513-21.
  43. Vazquez J.A., Lynch M., Boikov D., Sobel J.D. *In vitro* activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-susceptible and -resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1612-4.
  44. Krishnarao T.V., Galgiani, J.N. Comparison of the *in vitro* activities of the echinocandin LY303366, the pneumocandin MK-0991, and fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1957-60.
  45. Feldmesser M., Kress Y., Mednick A., Casadevall A. The effect of the echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans*. *J Infect Dis* 2000; 182:1791-5.
  46. Arikan S., Lozano-Chiu M., Paetznick V., Rex J.H. *In vitro* susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:327-30.
  47. Pfaller M.A., Marco F., Messer S.A., Jones R.N. *In vitro* activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:251-5.
  48. Del Poeta M., Schell W.A., Perfect J.R. *In vitro* antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1835-6.
  49. Arikan S., Lozano-Chiu M., Paetznick V., Rex J.H. *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:245-7.
  50. Espinel-Ingroff A. Comparison of *in vitro* activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2950-6.
  51. Kohler S., Wheat L.J., Connolly P., et al. Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1850-4.
  52. Matsumoto Y., Matsuda S., Tegoshi T. Yeast glucan in the cyst wall of *Pneumocystis carinii*. *J Protozoology* 1989; 36:21S-22S.
  53. Villanueva A., Arathoon E.G., Gotuzzo E., et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1529-35.
  54. Arathoon E.G., Gotuzzo E., Noriega L.M., et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:451-7.
  55. Villanueva A., Gotuzzo E., Arathoon E.G., et al. A randomized, double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113:294-9.
  56. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Caspofungin versus amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive candidiasis in neutropenic and non neutropenic patients: a multicentre randomized double-blind study. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:33-4.
  57. Maertens J., Raad I., Petrikos G., et al. Update of the multicenter, noncomparative study of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents: an analysis of 90 patients. Proceedings of the 42nd ICAAC, San Diego, USA; 2002. p. 388.
  58. Kantoyiannis D.P., Hachem R., Lewis R.E., et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposo-

- mal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Cancer* 2003; 98:292-9.
59. Aliff T.B., Maslak P.G., Jurcic J.G., et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin B. *Cancer* 2003; 97:1025-32.
  60. Uchida K., Nishiyama Y., Yokota N., Yamaguchi H. *In vitro* antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent, FK463, against various fungal pathogens. *J Antibiot* 2000; 53:1175-81.
  61. Mikamo H., Sato Y., Tamaya T. *In vitro* antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandinlike lipopeptide. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:485-7.
  62. Ullmann A.J., Van Burik J.A., McSweeney P., et al. An open phase II study of the efficacy of micafungin (FK463) alone and in combination for the treatment of invasive aspergillosis in adults and children. Proceedings of the 13th ECCMID; Glasgow, UK; May 10-13, 2003. Abstract O400.
  63. Van Burik J., Ratanatharathorn V., Lipton J., et al. Randomized, double-blind trial of micafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hemopoietic stem cell transplant. Proceedings of the 42nd ICAAC; San Diego, USA; 2002. p. 401.
  64. Arevalo M.P., Carrillo-Munoz A.J., Salgado J., et al. Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:163-6.
  65. Serrano M.C., Valverde-Conde A., Chavez M.M., et al. *In vitro* activity of voriconazole, itraconazole, caspofungin, anidulafungin (VER002, LY-303366) and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45:131-5.
  66. Moore C.B., Oakley K.L., Denning D.W. *In vitro* activity of a new echinocandin, LY303366, and comparison with fluconazole, flucytosine and amphotericin B against *Candida* species. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:11-6.
  67. Cuenca-Estrella M., Mellado E., Diaz-Guerra T.M., et al. Susceptibility of fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida* spp. to echinocandin LY303366, itraconazole and amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:475-7.
  68. Dowell J., Stogniew M., Krause D. Anidulafungin dosage adjustments are not required for patients with hepatic and/or renal impairment. Proceedings of the 13th ECCMID; Glasgow, UK; May 10-13, 2003. Abstract P1222.
  69. Pace H.R., Schantz S.I. Nystatin (Mycostatin) in the treatment of monilial and nonmonilial vaginitis. *J Am Med Assoc* 1956; 162:268-71.
  70. Stark J.E. Allergic pulmonary aspergillosis successfully treated with inhalations of nystatin. *Dis Chest* 1967; 51:96-9.
  71. Ng A.W., Wasan K.M., Lopez-Berestein G. Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2003; 6:67-83.
  72. Wallace T.L., Paetznick B., Cossu P.A., et al. Activity of liposomal nystatin against disseminated *Aspergillus fumigatus* infection in neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2238-43.
  73. Groll A.H., Gonzales C.E., Giri N., et al. Liposomal nystatin against experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: efficacy, safety and non-compartmental pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:95-103.
  74. Rios A., Rosenblum M., Crofoot G., et al. Pharmacokinetics of liposomal nystatin in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1993; 168:253-4.
  75. Krupova Y., Mistrik M., Bojtarova E., et al. Liposomal nystatin (L-NYS) in therapy of pulmonary aspergillosis refractory to conventional amphotericin B in cancer patient. *Support Care Cancer* 2002; 9:209-10.
  76. Gunawardana G., Rasmussen R.R., Scherr M., et al. Corynecandin: a novel antifungal glycolipid from *Coryneum monodum*. *J Antibiot* 1997; 50:884-6.
  77. Jackson M., Frost D.J., Karwowski J.P., et al. Fusacandins A and B: Novel antifungal antibiotics of the papulacandin class from *Fusarium sambucinum*. I. Identity of the producing organism, fermentation and biological activity. *J Antibiot* 1995; 48:608-13.
  78. Dominguez J.M., Kelly V.A., Kinsman O.S., et al. Sordarins: A new class of antifungals with selective inhibition of the protein synthesis elongation cycle in yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2274-8.
  79. Dominguez J.M., Martin J.J. Identification of elongation factor 2 as the essential protein targeted by sordarins in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2279-83.
  80. Konishi M., Nishio M., Saitoh K., et al. Cispentacin, a new antifungal antibiotic. I. Production, isolation, physico-chemical properties and structure. *J Antibiot* 1989; 42:1749-55.
  81. Capobianco J.O., Zakula D., Coen M.L., Goldman R.C. Anti-Candida activity of cispentacin: The active transport by amino acid permeases and possible mechanisms of action. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190:1037-44.
  82. Oki T., Hirano M., Tomatsu K., et al. Cispentacin, a new antifungal antibiotic. II. *In vitro* and *in vivo* antifungal activities. *J Antibiot* 1989; 42:1756-62.
  83. Fujiu M., Sawairi S., Shimaka H., et al. Azoxybacillin, a novel antifungal agent produced by *Bacillus cereus* NR2991. *J Antibiot* 1994; 47:833-5.
  84. Aoki Y., Kondah M., Nakamura M., et al. A new methionine antagonist which has antifungal activity: Mode of action. *J Antibiot* 1994; 47:909-15.

УДК 615.282.035+616-053.31-085.282

## Профилактическое и эмпирическое использование антифунгальных препаратов у новорожденных

А.С. Колбин<sup>1</sup>, Д.О. Иванов<sup>1</sup>, Н.П. Шабалов<sup>1</sup>, В.А. Любименко<sup>2</sup>,  
О.И. Карпов<sup>3</sup>, Н.Н. Климко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Цель настоящего исследования – анализ данных литературы по эффективности и безопасности профилактического и эмпирического использования антимикотиков у новорожденных. Было проанализировано 37 опубликованных на июнь 2003 г. сообщений, посвященных различным аспектам использования антимикотиков у новорожденных. Из них 5 представляют клинические исследования по использованию антифунгальных препаратов у новорожденных с целью профилактики или эмпирической терапии инвазивного кандидоза, из них 3 – проспективные рандомизированные контролируемые исследования и 2 – проспективные описательные исследования. Одно сообщение представляло собой метаанализ. Проведенный анализ показал, что у новорожденных с низкой массой

тела при рождении и недоношенных флуконазол является единственным препаратом, который может использоваться для профилактики инвазивного кандидоза. Однако остаются нерешенными как минимум четыре вопроса: четко не определен препарат выбора для эмпирической антифунгальной терапии у недоношенных; не установлена оптимальная доза флуконазола для проведения первичной профилактики инвазивного кандидоза; отсутствуют четкие рекомендации по длительности использования антимикотиков с профилактической целью; не установлены однозначные критерии назначения антимикотиков.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные, инвазивный кандидоз, профилактика, эмпирическая терапия, флуконазол.

### Prophylactic and Empirical Use of Antifungals in Neonates

A.S. Kolbin<sup>1</sup>, D.O. Ivanov<sup>1</sup>, N.P. Shabalov<sup>1</sup>, V.A. Lyubimenko<sup>2</sup>, O.I. Karpov<sup>3</sup>, N.N. Klimko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Child's Hospital No. 1, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Institute of Pharmacology, Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин

Кафедра аллергологии и клинической фармакологии  
ФПК и ПП СПбГПМА

198096, Санкт-Петербург, пр. Стачек, 71, кв. 13

Тел.: 812 1354981. Эл. почта: Alex\_Kolbin@mail.spbnit.ru

The aim of this study was to review published data on efficacy and safety of prophylaxis and empirical therapy with antifungals in neonates. We have found 37 reports on use of antimycotics in neonates, which had been published by June 2003. Of 37 reports 5 were clinical trials of antifungals for prophylaxis and



empirical therapy of invasive candidiasis in neonates: 3 were prospective randomized controlled studies and 2 were prospective descriptive studies. One report represented meta-analysis. Fluconazole was shown to be a single drug that can be used for prophylaxis of invasive candidiasis in preterm and low-birth-weight infants. However, at least four problems remain unresolved: drug of choice for the empirical antifungal treatment of invasive mycoses in neonates

and optimal dose of fluconazole for primary prophylaxis of invasive candidiasis have not so far been determined; there are no clear recommendations on duration of antifungal prophylaxis; groups of neonatal patients at risk for invasive candidiasis have not yet been defined.

**Key words:** neonates, preterm infants, invasive candidiasis, prophylaxis, empirical therapy, fluconazole.

## **Введение**

Опportunистические грибковые инфекции являются частым осложнением у недоношенных и новорожденных с низкой массой тела при рождении [1–6]. При этом они характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью. Так, по данным ряда авторов, инвазивные грибковые инфекции в 25–60% случаев приводят к летальному исходу у недоношенных новорожденных [7–10]. В связи с этим применение антимикотиков у этой категории пациентов становится крайне актуальным.

В то же время сведения по использованию антифунгальных препаратов у новорожденных крайне ограничены, а единичные публикации по результатам их применения не всегда соответствуют принципам доказательной медицины.

Цель настоящего исследования – анализ имеющейся литературы по эффективности и безопасности применения антимикотиков у новорожденных.

## **Материалы и методы исследования**

Аналізу были подвергнуты исследования эффективности профилактики инвазивного кандидоза и эмпирической противогрибковой терапии у новорожденных. Была использована база данных «MEDLINE» (с 1980 г. по май 2003 г.). Поиск информации осуществлялся по следующим ключевым словам: random, control, blind, clinical trial, placebo, fungal, candidiasis, neonatal, preterm infant, very low birth weight в сочетании со словами: amphotericin B, amvisome, fluconazole, itraconazole. В анализ литературы также были включены материалы General Meetings of the American Society for Microbiology (с 1990 по 2001 гг.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (с 1995 по 2001 гг.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Neonatal Review (опубликованные на июнь 2003 г. исследования), международных консенсусов (1997; 2002 гг.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003 гг.).

## **Критерии включения в обзор**

В анализ вошли все клинические исследования по оценке эффективности первичной профилактики инвазивного кандидоза и эмпирической противогрибковой терапии у новорожденных.

## **Критерии исключения из обзора**

В анализ не вошли исследования по использованию антимикотиков у новорожденных при орофарингеальном и вульвовагинальном кандидозе. Также не включались исследования по лечению подтвержденного инвазивного кандидоза.

## **Анализируемые данные**

Для последующего анализа в базу данных внесены следующие характеристики клинических исследований: дизайн исследования, количество включенных пациентов, лекарственные средства (ЛС), показания к их назначению, доза, кратность и длительность приема ЛС, критерии эффективности использования ЛС, частота нежелательных реакций, летальность. Для оценки степени достоверности полученной информации использовались предложенные М. Eccles и соавт. категории: Ia – результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований; Ib – результаты как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования; IIa – результаты как минимум одного контролируемого не рандомизированного исследования; III – результаты описательных исследований (сравнительных, корреляционных, типа «случай–контроль»); IV – оценки экспертных комитетов или мнение ведущих специалистов [11].

## **Результаты исследования**

Обнаружено 37 опубликованных на июнь 2003 г. сообщений, посвященных различным аспектам использования антимикотиков у новорожденных. При этом 5 были представлены в виде клинических исследований применения антифунгальных препаратов у новорожденных с целью профилактики или

эмпирической терапии инвазивного кандидоза, из них 3 – в виде проспективных рандомизированных контролируемых исследований и 2 – в виде проспективных описательных исследований [12–16].

Нами был найден один метаанализ исследований эффективности профилактики инвазивного кандидоза у недоношенных [17]. Также было обнаружено 6 сообщений, представляющих собой обзорные статьи по использованию антимикотиков, и 3 сообщения, посвященных исследованиям фармакокинетики противогрибковых препаратов у новорожденных [1, 6, 8, 10, 18–22]. В анализ не вошло 21 исследование направленной терапии подтвержденных и предполагаемых инвазивных микозов у новорожденных.

Таким образом, в период с 1980 по 2000 гг. было проведено 5 клинических исследований по применению антимикотических препаратов у новорожденных с целью профилактики или эмпирической терапии инвазивного кандидоза.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что наибольшее количество исследований применения антимикотиков у новорожденных проводилось с начала 2000-х гг. По дизайну проводимые клинические исследования были как рандомизированные, так и не рандомизированные. Исследования в группе новорожденных в основном включали недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г). Общее число пациентов составило 966 детей. В 4 из 5 представленных исследований антимикотики назначались с целью профилактики инвазивного кандидоза и только в 1 – в качестве эмпирической противогрибковой терапии (табл. 2). Основными критериям эффективности профилактики являлись: уменьшение частоты колонизации слизистых оболочек ЖКТ и частота развития инвазивного кандидоза на фоне использования антимикотика. В 4 исследованиях регистрировалась частота

та нежелательных реакций как критерий эффективности использования антимикотиков (определяли степень активности печеночных ферментов). В 2 исследованиях оценивалось также влияние применения антимикотиков на частоту летальных исходов.

Наиболее часто используемым препаратом при проведении клинических исследований у недоношенных и новорожденных с низкой массой тела при рождении был флуконазол в суточной дозе 3–6 мг/кг. Во всех исследованиях основной путь введения был внутривенный. В двух исследованиях, включавших группу плацебо, была показана достоверно более высокая эффективность использования флуконазола с точки зрения снижения степени колонизации ЖКТ *Candida* spp. (OR=0,15; 95% ДИ – 0,1–0,2). Также при использовании флуконазола в двух исследованиях [15, 16] была продемонстрирована достоверно более низкая частота летальных исходов по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо ( $p<0,05$ ) (табл. 3).

#### Обсуждение результатов исследования

С конца 1980-х гг. значение грибковых инфекций у новорожденных возросло. Во многом этому способствовали успехи неонатологии, а именно выживание глубоко недоношенных новорожденных. По данным ряда авторов, частота инвазивного кандидоза у новорожденных с массой тела менее 1500 г составляет от 9 до 16% [23, 24], в то время как частота инвазивного кандидоза у новорожденных с массой тела при рождении более 2500 г, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, составляет всего 0,6% [25]. Учитывая высокую летальность, связанную с инвазивным кандидозом в группе недоношенных, эффективное и рациональное применение антимикотиков является одним из определяющих факторов терапии у этой группы паци-

Таблица 1. Клинические исследования использования антимикотиков у новорожденных

Ссылка	Год публикации	Дизайн исследования	Категория пациентов	Число пациентов
Sims M.E., et al. [12]	1988	Проспективное не рандомизированное контролируемое	Недоношенные с очень низкой массой тела при рождении	67
Wainer S., et al. [13]	1992	Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое	Новорожденные на ИВЛ и новорожденные с низкой массой тела при рождении	600
Chapman R.L., et al. [14]	2000	Проспективное не рандомизированное контролируемое	Недоношенные с низкой массой тела при рождении	96
Kaufman D., et al. [15]	2001	Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое	Недоношенные с экстремально низкой массой тела при рождении	100
Kicklighter S.D., et al. [16]	2001	Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое	Недоношенные с очень низкой массой тела при рождении	103

Таблица 2. Показания к назначению и критерии эффективности использования антимикотиков у новорожденных

Ссылка	Показания	Критерии эффективности
Sims M.E., et al. [12]	Профилактика инвазивного кандидоза	Уровень колонизации, частота развития инвазивного кандидоза
Wainer S., et al. [13]	Те же	Те же
Chapman R.L., et al. [14]	Эмпирическая терапия инвазивного кандидоза	Купирование гипертермии, частота развития инвазивного кандидоза, частота нежелательных реакций
Kaufman D., et al. [15]	Профилактика инвазивного кандидоза	Уровень колонизации, частота развития инвазивного кандидоза, частота нежелательных реакций, летальность
Kicklighter S.D., et al. [16]	Те же	Те же

ентов [6, 18]. Однако практика использования противогрибковых препаратов не всегда соответствует принципам доказательной медицины.

Основные положения концепции доказательной медицины опубликованы в 1992 году [26]. В основе их лежит идеология использования результатов адекватно проведенных клинических исследований. В настоящее время существует несколько видов исследований, основные характеристики которых изложены в отечественных и зарубежных руководствах. Большинство авторов сходятся в том, что рандомизированные контролируемые исследования являются «золотым стандартом». Однако полученные результаты должны оцениваться очень тщательно. Считается, что лучшим источником информации являются систематические обзоры, а точнее количественные систематические обзоры – метаанализы нескольких рандомизированных исследований [27, 28].

Учитывая актуальность вышеизложенной проблемы, нами был проведен анализ результатов использования антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных. В анализ не были включены данные об эффективности профилак-

ки/лечения орофарингеального кандидоза. Это связано с тем, что для данной формы кандидоза имеются свои специфические критерии эффективности [29]. Также не анализировались данные по подтвержденным случаям инвазивного кандидоза, так как критерии постановки диагноза различаются у разных авторов и, более того, не всегда соответствуют принципам доказательной медицины [30].

В ходе проведенного анализа исследований эффективности профилактики и эмпирической терапии инвазивного кандидоза у новорожденных было выявлено, что только одно исследование соответствует Ia степени достоверности, то есть является метаанализом двух рандомизированных исследований [17]. Около 60% опубликованных клинических исследований соответствует Ib степени достоверности, т.е. они являются контролируруемыми рандомизированными исследованиями.

Все клинические исследования по эффективности профилактики инвазивного кандидоза и эмпирической противогрибковой терапии у новорожденных проводились в группе недоношенных детей с низкой (<2500 г) и очень низкой массой тела при рождении (<1500 г).

Таблица 3. Эффективность антимикотиков при профилактическом применении у новорожденных

Ссылка	Препарат	Доза, мг/кг/сут	Длительность терапии, дни	Эффективность, %
Sims M.E., et al. [12]	Нистатин vs плацебо	Местно	До 7 дня после экстубации	12/44
Wainer S., et al. [13]	Миконазол vs плацебо	Местно	Н.д.	19,5/36,2
Chapman R.L., et al. [14]	Флуконазол vs амфотерицин В	6/0,5	10/10	Н.д.
Kaufman D., et al. [15]	Флуконазол vs плацебо	3	42	78/40
Kicklighter S.D., et al. [16]	Флуконазол vs плацебо	6	28	84,9/54

**Примечание.** Н.д. – нет данных.

Основным показанием к использованию системных антимикотиков у недоношенных и новорожденных с низкой массой тела при рождении является профилактика инвазивного кандидоза. Наиболее часто используемым препаратом выбора при проведении как рандомизированных, так и не рандомизированных исследований является системный триазол первого поколения – флуконазол. Основным критерием эффективности профилактического использования системных антимикотиков является частота колонизации слизистых оболочек ЖКТ. Действительно, уже с середины 1970-х гг. одним из факторов риска развития инвазивного кандидоза у новорожденных с низкой массой тела при рождении и недоношенных стали считать колонизацию слизистых оболочек ЖКТ [31]. В настоящее время Cochrane Neonatal Review Group на первое место среди факторов риска развития инвазивного кандидоза ставит колонизацию ЖКТ грибами рода *Candida* [6, 17].

Кроме того, что флуконазол продемонстрировал высокую микробиологическую и клиническую эффективность, этот препарат обладает еще неоспоримым преимуществом перед другими антимикотиками – низкой частотой нежелательных реакций. Проведенный анализ показывает, что у новорожденных с низкой массой тела при рождении и недоношенных флуконазол является единственным препаратом, который может быть использован для профилактики инвазивного кандидоза. Это особенно важно, учитывая, что при назначении этого антимикотика отмечается достоверное снижение частоты летальных исходов. Однако нельзя забывать о том, что он обладает недостаточной активностью в отношении, по крайней мере, двух возбудителей инвазивного кандидоза – *C. glabrata* и *C. krusei* [32].

Остается актуальным вопрос дозирования системных антимикотиков у детей первого года жизни. Как минимум два исследования, посвященных изучению фармакокинетических характеристик флуконазола, были проведены у новорожденных [21, 22]. Показано, что объем распределения и клиренс флуконазола у детей в целом выше, чем у взрослых. Однако у новорожденных (до 4 нед) экскреция флуконазола происходит медленнее, по сравнению с взрослым организмом. В связи с этим в первые

2 нед жизни препарат вводят внутривенно каждые 72 ч, затем на третьей и четвертой неделе жизни переходят на режим введения каждые 48 ч. С пятой недели жизни рекомендуется начинать использовать системный антимикотик каждые 24 ч, то есть так же как и у взрослых. Следует отметить, что в проанализированных нами исследованиях рекомендуемые «оптимальные» дозы препарата значительно различались и варьировали от 3 до 6 мг/кг/сут.

Что касается амфотерицина В, то в конце 1980-х гг. было опубликовано исследование фармакокинетики амфотерицина В у новорожденных, которое показало, что данный препарат может быть использован у новорожденных в тех же дозах, что и у взрослых (0,8–1 мг/кг/сут) [33].

Таким образом, обзор литературы по использованию антимикотиков у новорожденных показал, что остаются нерешенными как минимум четыре вопроса. Во-первых, не определен препарат выбора для эмпирической противогрибковой терапии у недоношенных. Во-вторых, не установлена оптимальная доза флуконазола для проведения первичной профилактики инвазивного кандидоза. В-третьих, отсутствуют четкие рекомендации по длительности использования антимикотиков с целью профилактики. Наконец, в-четвертых, отсутствуют критерии назначения, а точнее – не определены группы риска развития инвазивного кандидоза среди недоношенных новорожденных.

Рекомендации, которые могут быть предложены, исходя из анализа литературы:

- первичная профилактика инвазивного кандидоза должна проводиться у новорожденных с высоким риском развития инфекции, к которым относятся, прежде всего, недоношенные с гестационным возрастом менее 32 нед или массой тела при рождении <1500 г;
- препаратом выбора для первичной профилактики инвазивного кандидоза следует считать триазол первого поколения – флуконазол (парентеральное введение);
- рекомендуемая кратность введения флуконазола: первые 2 нед жизни – каждые 72 ч; на третьей и четвертой неделе – каждые 48 ч; на пятой и шестой неделе – каждые 24 ч.

## Литература

1. Hageman J.R., Stenskle J., Keuler H., Randall E. Candida colonization and infection in very low birth weight infants. *J Perinatol* 1985;6:251-4.
2. Baley J.E., Kliegman R.M., Boxerbaum B., Fanaroff A.A.

Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-32.

3. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Пособие для врачей. М.: Изд-во Минздрава РФ; 1996.

4. Пронина Е.В. Висцеральные и системные формы кандидоза у детей раннего возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб; 1996.
5. Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условно-патогенными грибами: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. СПб; 1998.
6. Saiman L., Ludington E., Pfaller M., et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
7. Stoll B.J., Gordon T., Korones S.B. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.
8. Lee B.E., Cheung P., Robinson J.L., et al. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (<1250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:559-65.
9. El-Masry F.A., Neal T.J., Subhedar N.V. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr* 2002;91:198-202.
10. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 (Suppl 1):69-73.
11. Eccles M., Freemantle N., Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *Br Med J* 1998;316:1232-5.
12. Sims M.E., Yoo Y., You H., et al. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birth weight infants. *Am J Perinatol* 1988;5:33-6.
13. Wainer S., Cooper P.A., Funk E., et al. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:713-6.
14. Chapman R.L., Faix R.G. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:822-7.
15. Kaufman D., Boyle R., Hazen K.C., et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660-6.
16. Kicklighter S.D., Springer S.C., Cox T., et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001;107:293-8.
17. McGuire W., Clerihew L., Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
18. Chapman R.L. Candida infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:97-102.
19. Kicklighter S.D. Antifungal Agents and Fungal Prophylaxis in the Neonate. *Neo Reviews* 2002;3:249-55.
20. Neely M.N., Schreiber J.R. Fluconazole prophylaxis in the very low birth weight infant: not ready for prime time. *Pediatrics* 2001;107:404-5.
21. Saxen H., Hoppu K., Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:269-77.
22. Wenzl T.G., Schefels J., Hornchen H., Skopnik H. Pharmacokinetics of oral fluconazole in premature infants. *Eur J Pediatr* 1998;157:661-2.
23. Friedmans S., Richardson S.E., Jacobs S.E., Opbien K. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long-term neurodevelopmental outcome. *Eur J Pediatr* 2000;19:499-505.
24. Rowen J.L., Tate J.M. Management of neonatal candidiasis. *Eur J Pediatr* 1998;17:1007-11.
25. Gerard P., Rabalais M.D., Tamisha D., et al. Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:348-52.
26. Evidence-based medicine working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;258:2420-5.
27. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.; 2000.
28. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 1998.
29. Worthington H.V., Clarkson J.E., Eden O.B. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
30. Ascioğlu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
31. Xanthou M., Valassi-Adam E., Kintsonidou E., Matsaniotis N. Phagocytosis and killing ability of *Candida albicans* by blood leukocytes of healthy term and preterm babies. *Arch Dis Child* 1975;50:72-5.
32. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., editors. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 33rd ed. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy, Inc; 2003.
33. Koren G., Lau A., Klein J., et al. Pharmacokinetics and adverse effects of amphotericin B in infants and children. *J Pediatr* 1988;113:559-63.

УДК 615.281:578.828

## Антиретровирусные препараты

А.В. Кравченко<sup>1</sup>, В.В. Рафальский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-методический центр Минздрава России по профилактике и борьбе со СПИДом, Москва, Россия

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Антиретровирусные препараты на сегодняшний день являются основой терапии ВИЧ-инфекции. Тяжелый характер инфекции и необходимость пожизненного приема лекарственных средств обуславливают особую важность правильного подбора препаратов. Наличие большого числа антиретровирусных препаратов, регулярное появление новых препаратов и быстрое обновление информации о них предоставляют клиницистам широкие возможности в выборе терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, однако одновременно создают проблему выбо-

ра оптимального режима антиретровирусной терапии.

В предлагаемом обзоре литературы представлены сведения об имеющихся классах антиретровирусных препаратов, приведены характеристики их основных представителей, показания к применению, дозы, а также информация о лекарственных взаимодействиях и наиболее часто развивающихся нежелательных реакциях.

**Ключевые слова:** антиретровирусные препараты, ВИЧ-инфекция, СПИД.

### Antiretroviral drugs

A.V. Kravtchenko<sup>1</sup>, V.V. Rafalski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific Centre on the Prophylaxis and Control of AIDS of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

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

Antiretroviral drugs today are the basis of HIV therapy. The severe and progressive nature of the disease and the need for lifelong therapy make the correct choice of drugs for HIV therapy of particular importance. A large number of antiretroviral drugs, regular entering of the market by new compounds and quick renovation of information provide clinicians with a wide spectrum of opportunities in the choice of therapy, however, at the same time, it can

make the selection of optimal antiretroviral drug regimen more difficult.

This review presents the data on available antiretroviral drug classes. The descriptions of particular drugs are given. Indications, dosage, drug interactions and the most common side-effects are listed.

**Key words:** antiretroviral drugs, HIV-infection, AIDS.

---

Контактный адрес:  
Алексей Викторович Кравченко  
Тел.: (095) 366-0518  
Эл. почта: aidsrus@mail.ru

ВИЧ-инфекция представляет собой проблему исключительной социальной и экономической значимости. В первую очередь это связано с тем, что средняя продолжительность жизни человека, зараженного ВИЧ и не получавшего лечения, составляет 11 лет [1]. Заболевание является инфекцией с многолетним течением, которая пока неизбежно заканчивается гибелью зараженного лица. Эти факторы, а также широкая распространенность инфекции, как в мире, так и на территории Российской Федерации обуславливают необходимость постоянного обновления знаний врачей всех специальностей в области антиретровирусной терапии.

Первые упоминания о возможности терапии ВИЧ-инфекции зидовудином относятся к 1985 г., а уже в 1987 г. препарат был одобрен FDA для клинического применения. Таким образом, история антиретровирусной терапии насчитывает около 18 лет. За эти годы разработаны десятки антиретровирусных препаратов, многие из которых применяются в клинической практике. К 1994 г. было создано 4 новых ингибитора обратной транскриптазы. За период с 1995 по 1998 гг. произошел качественный скачок в области разработки антиретровирусных препаратов – появились два новых класса лекарственных средств: ингибиторы протеазы ВИЧ и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Наличие такого широкого арсенала препаратов, активных в отношении ВИЧ, определило возможность развития нового подхода в терапии ВИЧ-инфекции – *высокоактивной антиретровирусной терапии* (ВААРВТ), подразумевающей назначение, по крайней мере, 3 антиретровирусных препаратов.

Необходимо отметить, что создание противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ, является приоритетным и перспективным направлением биомедицинской науки. В настоящее время на различных этапах клинических испытаний нахо-

дится около 77 препаратов [2]. В марте 2003 года получил одобрение FDA и вышел на международный рынок энфувиртид, являющийся первым представителем нового класса антиретровирусных препаратов – так называемых ингибиторов слияния. Энфувиртид блокирует один из этапов проникновения ВИЧ в лимфоцит – слияние вирусной частицы с мембраной клетки [3].

Применение в течение последних 6 лет ВААРВТ позволило в значительной степени уменьшить частоту развития наиболее тяжелых вторичных инфекционных заболеваний (цитомегаловирусная инфекция, атипичный микобактериоз, пневмоцистная пневмония и др.), что привело к снижению смертности от СПИДа в 7–8 раз.

В настоящее время для терапии ВИЧ-инфекции в России применяют 3 класса *антиретровирусных препаратов* (АРВП):

I. *Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НЗИОТ): зидовудин, ставудин, диданозин, зальцитабин, абакавир, ламивудин.*

I.1. *Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НТИОТ): фосфазад, тенофовир.*

II. *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ): невирапин, ифавиренц, делавердин.*

III. *Ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП): саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, ампренавир, лопинавир.*

#### **Общие показания к применению АРВП**

Показания к применению АРВП можно условно подразделить на 4 вида (в зависимости от поставленной задачи): собственно лечение ВИЧ-инфекции; профилактика перинатальной передачи ВИЧ; профилактика ВИЧ-инфекции у ребенка; профилактика парентерального инфицирования ВИЧ (табл. 1).

**Таблица 1. Общие показания к применению АРВП и рекомендуемые препараты для соответствующего назначения**

Показание к применению	АРВП
Лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1 и ВИЧ-2	Зидовудин, фосфазад, ставудин, диданозин, зальцитабин, ламивудин, абакавир, тенофовир, ифавиренц, невирапин, делавердин, саквинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, ампренавир, лопинавир
Профилактика перинатальной ВИЧ-инфекции	Зидовудин, фосфазад, невирапин
Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции у новорожденного	Зидовудин, невирапин
Химиопрофилактика парентерального инфицирования ВИЧ	Зидовудин, фосфазад, ставудин, диданозин, ламивудин, абакавир, нелфинавир

Таблица 2. Характеристика НЗИОТ и НТИОТ

Показатель	Зидовудин (ZDV, AZT, Ретровир*)	Фосфазид (ФАЗТ, Никавир*)	Диданозин (ddI, Видекс*, Видекс ЕС*)	Зальцитабин (ddC, Хивид)
1	2	3	4	5
Форма выпуска	Капсулы по 0,1 г и 0,25 г. Раствор для инфузий 10 мг/мл, 20 мл. Р-р для приема внутрь 10 мг/мл, 20 мл	Табл. по 0,2 г и 0,4 г	Табл. раств. по 0,025 г, 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г Капс. замедл. высвоб. по 0,125 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,4 г. Пор. д/сусп. д/приема внутрь по 0,1 г, 0,167 г, 0,375 г	Табл. по 0,375 мг; 0,75 мг
Дозирование	<b>Терапия ВИЧ-инфекции</b> Взрослые: 600 мг в сутки в 2–3 приема. Дети: 6 недель – 12 лет – 160 мг/м <sup>2</sup> каждые 8 ч (480 мг/м <sup>2</sup> в сутки). <b>Профилактика перинатального ВИЧ-инфицирования</b> Беременные, инфицированные ВИЧ: 100 мг 5 раз в сутки внутрь до начала родов; во время родов – 2 мг/кг в/в в течение первого часа, затем в/в 1 мг/кг/ч до пережатия пуповины. <b>Новорожденные:</b> 2 мг/кг каждые 6 ч в первые 12 ч после рождения и в течение первых 6 нед жизни	<b>Терапия ВИЧ-инфекции</b> Взрослые: 0,6–1,2 г/сут в 2 приема. Дети: 10–20 мг/кг/сут в 2 приема. <b>Профилактика профессионального заражения ВИЧ</b> Взрослые: 0,6 г каждые 12 ч в течение 4 нед (начинать не позднее чем через 3 сут с момента возможного инфицирования)	Взрослые: при массе тела до 50 кг – 0,125 г (таблетки) и 0,167 г (порошок); 50–74 кг – 0,2 г и 0,25 г (соотв.); свыше 75 кг – 0,3 г и 0,375 г (соотв.) каждые 12 ч. Капс. – 1 раз в сутки при массе тела от 60 кг – 0,4 г; до 60 кг – 0,25 г. Дети: 120 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 ч	Взрослые и дети старше 12 лет: 0,75 мг каждые 8 ч или 1,125 мг каждые 12 ч
Биодоступность, %	60	20	30–40	85
Влияние пищи	Жирная пища может снижать скорость и объем всасывания	Неизвестно. Рекомендуется принимать препарат перед едой	Прием пищи уменьшает абсорбцию препарата на 55 %. Необходимо назначать за 30 мин до приема пищи	Биодоступность не зависит от приема пищи
T <sub>1/2</sub> , ч	1,1	2,5	1,6	1,2
Проникновение через ГЭБ (% сывороточной концентрации)	60	15–64	20	20
Метаболизм	Печеночный до неактивного метаболита	Печеночный	Печеночный	Печеночный
Элиминация	С мочой	С мочой	50% – с мочой	70% – с мочой



Ставудин (d4T, Зерит*)	Ламивудин (ЗТС, Эпивир*)	Абакавир (АВС, Зиаген*)	Тенофовир (TNV, Вирид*)
6	7	8	9
Капс. по 15 мг; 20 мг; 30 мг; 40 мг	Табл. по 0,15 г. Р-р д/приема внутрь 5 мг/мл и 10 мг/мл во флак. по 240 мл	Табл. по 0,3 г. Сусп. д/приема внутри 20 мг/мл во флак. по 240 мл	Табл. по 300 мг тено- фовира дизопроксила фумарата, что эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила
Взрослые и подростки: при массе тела от 60 кг – 20 мг каждые 12 ч; до 60 кг – 15 мг каждые 12 ч. Дети: при массе тела от 30 кг – 15 мг каждые 12 ч; до 30 кг – 1 мг/кг каждые 12 ч	Взрослые: 0,15 г каждые 12 ч Дети до 1 мес – 2 мг/кг каждые 12 ч; 1 мес – 12 лет – 4 мг/кг каждые 12 ч (не более 0,3 г/сут)	Взрослые и подростки старше 16 лет: 0,3 г каждые 12 ч Дети 3 мес – 16 лет: 8 мг/кг каждые 12 ч (не более 0,6 г/сут)	300 мг 1 раз в день во время еды
86	86	83	25
Биодоступность не зависит от приема пищи	Биодоступность не зависит от приема пищи	Биодоступность не зависит от приема пищи	При приеме жирной пищи биодоступность увеличивается на 15%
1,0	3–6	1,5	Нет данных
30–40	10	30	Нет данных
Печеночный 50% – с мочой	Частично (30%) в печени 70% – с мочой	Печеночный 80% – с мочой	Печеночный 80% – с мочой

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
Противопоказания	<b>Абсолютные:</b> аллергия, лейкопения (нейтрофилы $<0,75 \times 10^9/\text{л}$ ); анемия (гемоглобин $< 70$ г/л). <b>Относительные:</b> угнетение кроветворения, дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты, печеночная недостаточность	<b>Абсолютные:</b> аллергия <b>Относительные:</b> беременность, кормление грудью, выраженная тошнота/рвота, гемоглобин $<50$ г/л, повышение АЛТ/АСТ или креатинина $>5$ раз, нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты $<25 \times 10^9/\text{л}$	<b>Абсолютные:</b> аллергия, кормление грудью. <b>Относительные:</b> панкреатит (активный и в анамнезе), сердечная недостаточность, цирроз печени, периферические отеки и/или застойные явления в малом круге кровообращения, гипернатриемия, артериальная гипертензия, алкоголизм, гипертриглицеридемия, почечная и/или печеночная недостаточность, подагрический артрит, периферическая полинейропатия, фенилкетонурия, беременность	<b>Абсолютные:</b> аллергия, беременность, кормление грудью, возраст до 12 лет. <b>Относительные:</b> панкреатит, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, язва пищевода, печеночная и/или почечная недостаточность, периферическая нейропатия, алкоголизм, CD4 $<50/\text{мкл}$
Нежелательные реакции	Угнетение костного мозга: анемия, нейтропения. Тошнота, головная боль, нарушения сна, астения	Тошнота, рвота, головная боль, бессонница, слабость, анемия	Панкреатит, периферическая нейропатия, тошнота, диарея	Периферическая нейропатия, стоматит
Лекарственные взаимодействия	Не рекомендуется назначать с фосфазидом и ставудином из-за конкуренции за тимидинкиназу. Сочетание с парацетамолом увеличивает риск нейтропении. Препараты, обладающие нефротоксическим действием и подавляющие функцию костного мозга (амфотерицин В, ганцикловир, винкристин, винбластин), увеличивают риск токсического действия зидовудина. Не сочетать с рибавирином из-за ослабления активности	Не описаны	Алкоголь, азатиоприн, эстрогены, фуросемид, метилдопа, нитрофурантоин, сульфаниламиды, сулиндак, тетрациклин и тиазидные диуретики повышают риск развития панкреатита. Хлорамфеникол, цисплатин, этамбутол, этионамид, гидралазин, изониазид, препараты лития, метронидазол, нитрофурантоин, фенитоин, винкристин, зальцитабин и зидовудин повышают риск развития периферической полинейропатии. Кетоконазол, итраконазол, фторхинолоны и тетрациклины должны приниматься за 2 ч до или через 2 ч после приема диданозина	Не назначать с ламивудином из-за конкуренции за цитидинкиназу. Хлорамфеникол, цисплатин, диданозин, этамбутол, этионамид, гидралазин, изониазид, препараты лития, метронидазол, нитрофурантоин, фенитоин, винкристин и зидовудин повышают риск периферической полинейропатии. Алкоголь, азатиоприн, эстрогены, фуросемид, метилдопа, нитрофурантоин, сульфаниламиды, сулиндак, тетрациклин, тиазидные диуретики и вальпроевая кислота повышают риск панкреатита. Антациды, содержащие алюминий и магний, метоклопрамид уменьшают всасывание зальцитабина в ЖКТ на 25%. При сочетании с аминоклизидами, амфотерицином В, фоскарнетом или циметидином увеличивается риск развития НР

6	7	8	9
<p><b>Абсолютные:</b> аллергия, периферическая нейропатия, кормление грудью, возраст до 3 мес, печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность.</p> <p><b>Относительные:</b> алкоголизм (активный или в анамнезе), беременность</p>	<p><b>Абсолютные:</b> аллергия</p> <p><b>Относительные:</b> беременность, кормление грудью</p>	<p><b>Абсолютные:</b> Аллергия, возраст до 3 мес.</p> <p><b>Относительные:</b> беременность, кормление грудью, патология печени</p>	<p><b>Абсолютные:</b> аллергия</p>
<p>Периферическая нейропатия</p>	<p>Не выявлены (хорошая переносимость)</p>	<p>Гиперчувствительность (2-5%), лихорадка, тошнота, рвота, анорексия, кашель, одышка, кореподобная сыпь</p>	<p>Тошнота, рвота, диарея, редко приводящие к отмене терапии</p>
<p>При сочетании с хлорамфениколом, цисплатином, диданозином, этамбутолом, этионамидом, гидралазином, изониазидом, препаратами лития, метронидазолом, нитрофурантоином, фенитоином, винкристином и зальцитабином повышается риск развития периферической полинейропатии. Не сочетать с зидовудином из-за конкуренции за тимидинкиназу. Усиление антиретровирусного эффекта при сочетании с диданозином и зальцитабином.</p>	<p>Повышает концентрацию зидовудина в крови. Ко-тримоксазол повышает концентрацию ламивудина в крови на 44%. Диданозин, зальцитабин, пентамидин, сульфаниламиды и этанол повышают риск развития панкреатита. Дапсон, диданозин, изониазид, ставудин и зальцитабин повышают риск развития периферической нейропатии</p>	<p>Алкоголь увеличивает уровень абакавира в крови на 41%. Аддитивное действие в комбинации с диданозином, зальцитабином, ламивудином и ставудином</p>	<p>Практически не влияет на систему цитохрома P450. Возможно повышение концентрации тенофовира при назначении препаратов, выводящихся путем тубулярной секреции (цидофовир, ацикловир, ганцикловир, валацикловир)</p>

**Примечание.** \* – торговое названия препарата

Таблица 3. Известные и вероятные проявления митохондриальной токсичности НЗИОТ ([11] с дополнениями)

Орган, ткань	Препарат	Частота, %	Клинические проявления	Дополнительные исследования	Усиление токсичности	Меры борьбы
Скелетные мышцы	Зидовудин	17	Миалгии, мышечная слабость	↑ ККФ	Кортикостероиды	Отмена препарата
Сердечная мышца	Зидовудин	Редко	Дилатационная кардиомиопатия	Эхо-КГ		Отмена препарата
Костный мозг	Зидовудин	5–10	Анемия, нейтропения	Общий анализ крови		Отмена, назначение Г-КСФ, эритропоэтина
Периферические нервы	Зальцитабин = ставудин > диданозин > ламивудин	10–30	Периферическая нейропатия с парестезиями, снижение рефлексов	Биопсия	Изониазид	Отмена препарата. Назначение трициклических антидепрессантов
Печень	Любой НЗИОТ, кроме ламивудина и абакавира	<1	Гепатомегалия, асцит, периферические отеки, одышка, энцефалопатия	↑ АЛТ, АСТ, лактоацидоз, ↓ бикарбонатов	Азолы, рифампицин, ННИОТ, ИП	Отмена препарата. Назначение рибофлавина
Поджелудочная железа	Диданозин > ламивудин = зальцитабин	1–6	Боль в животе	↑ Амилазы	Алкоголь, пентамидин	Отмена препарата
Подкожная жировая клетчатка	Ставудин, реже другие НЗИОТ	50	Периферическая липоатрофия	Лактоацидоз?		Замена препарата

### Нежелательные реакции (НР), наблюдающиеся при применении АРВП

С началом широкого применения АРВП был выявлен ряд нежелательных реакций, характерных как для отдельных классов, так и для всей группы препаратов. Были описаны молочнокислый ацидоз в сочетании с гепатомегалией и стеатозом печени на фоне приема НЗИОТ, гипергликемия/сахарный диабет – на фоне приема ИП, учащение эпизодов кровотечений у пациентов с гемофилией и перераспределение жира с изменениями или без изменений липидного спектра крови и др. В данном разделе обзора рассматриваются нежелательные реакции, в той или иной мере характерные для всех классов АРВП.

**Гепатотоксичность.** Развитие лактоацидоза со стеатозом печени описано для представителей практически всех классов АРВП: НЗИОТ (ставудин, диданозин, зидовудин), ИП (ритонавир) и ННИОТ (невирапин) [4–6]. Кроме того, было замечено увеличение частоты развития поражений печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ + вирус гепатита С (ВГС) или ВИЧ + вирус гепатита В (ВГВ), хотя остается неясным, являются ли эти со-

стояния нежелательной реакцией со стороны АРВП или проявлением феномена «восстановления функции иммунной системы» и, как следствие, повышения активности цитотоксических лимфоцитов в отношении инфицированных гепатоцитов [7–9].

Гепатотоксичность большинства ИП развивается в 3–4 раза чаще у пациентов с ВГС- или ВГВ-инфекцией, однако тяжелые токсические реакции встречаются редко. Среди всех АРВП наибольшей гепатотоксичностью обладают невирапин и ритонавир при их применении в высоких дозах [10].

**Реакции гиперчувствительности.** Частота возникновения реакций гиперчувствительности (РГ) у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, приблизительно в 100 раз выше, чем в популяции в целом. При этом РГ могут развиваться в ответ на применение представителя любого класса АРВП, но более типичны для ННИОТ (невирапин, делавердин, ифавиренц), абакавира (НЗИОТ) и ампренавира (ИП) [11]. РГ обычно проявляются в виде эритематозных, макулопапулезных зудящих высыпаний, имеющих тенденцию к слиянию; их появлению нередко пред-

шествует повышение температуры тела. Элементы обычно локализуются на туловище или конечностях и возникают спустя 1–3 нед от начала терапии. При наличии аналогичных реакций в анамнезе время развития РГ может сокращаться [12].

Редко встречаются такие клинические проявления, как миалгии, мышечная слабость, язвенные поражения слизистых. Еще реже (<5%) возникают синдром Стивенса – Джонсона (<0,5%), токсический эпидермолиз, безжелтушный гепатит, острый интерстициальный нефрит, острый интерстициальный пневмонит. Приблизительно в 50% случаев РГ на АРВП проходят самостоятельно, даже при продолжении приема препарата. Терапия АРВП должна быть прекращена в случаях, когда поражение распространяется на слизистые, появляется кожная сыпь в виде пузырей и везикул, наблюдается эксфолиация, повышается активность трансаминаз печени в 5 раз и более, лихорадка >39°C, выраженный кожный зуд. В качестве симптоматической терапии используются антипиретики и противозудные препараты по показаниям. Кортикостероиды не предотвращают развитие РГ [13].

Повторное назначение АРВП, ранее вызвавшего реакцию, допустимо для группы ННИОТ в условиях стационара, если предшествующая реакция не была тяжелой. Повторное применение абакавира категорически противопоказано в связи с возможностью развития летального исхода.

## **I. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НЗИОТ) ВИЧ**

Первым НЗИОТ, обладающим реальным эффектом в терапии и профилактике ВИЧ-инфекции, стал зидовудин (азидотимидин, АЗТ, AZT). Препарат представляет собой производное пиримидинового нуклеозида тимидина. С 1987 г. компания GlaxoWellcome (сейчас GlaxoSmithKline) производит на основе субстанции зидовудина лекарственный препарат Ретровир (Retrovir). Зидовудин находился вне конкуренции на рынке вплоть до 1991 года, когда фирмы Hoffmann-La Roche и Bristol-Myers Squibb выпустили свои НЗИОТ: зальцитабин, диданозин, ставудин и ламивудин. Необходимость расширения арсенала НЗИОТ была обусловлена быстрым появлением у пациентов штаммов ВИЧ, резистентных к тому или иному НЗИОТ, в результате чего при продолжении монотерапии этими препаратами противовирусная эффективность резко снижается.

Данный класс антиретровирусных препаратов представляют следующие препараты:

- аналоги тимидина - зидовудин, ставудин;
- аналог аденина – диданозин;

- аналоги цитидина – зальцитабин, ламивудин;
- аналог гуанина – абакавир.

### **I.1. Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НТИОТ) ВИЧ**

Возможным решением проблемы токсичности зидовудина и других НЗИОТ является применение 5'-монофосфатов нуклеозидов (нуклеотидов). Предпосылкой появления данной группы препаратов явился тот факт, что фосфорилирование модифицированных нуклеозидов клеточными ферментами до соответствующих 5'-трифосфатов осуществляется значительно труднее, чем природных, что требует создания высокой концентрации нуклеозидного субстрата в клетке. Лимитирующей стадией в процессе превращения нуклеозида в соответствующий 5'-трифосфат является введение первого фосфатного остатка. Поэтому применение лекарственных средств, представляющих собой монофосфаты нуклеозидов, является достаточно перспективным. В настоящее время имеются два таких препарата: аналог тимидина – фосфазид и аналог аденина – тенофовир.

Характеристика отдельных представителей НЗИОТ и НТИОТ приведена в табл. 2.

#### **Общий механизм действия НЗИОТ и НТИОТ ВИЧ**

В основе структуры всех НЗИОТ лежит один из аналогов природных нуклеозидов (тимидин, аденин, цитидин или гуанин), что обуславливает общее свойство метаболитов лекарственных средств данной группы блокировать обратную транскриптазу ВИЧ и избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК. Под действием соответствующих ферментов препараты метаболизируются до трифосфатов, которые и являются активным веществом. Фосфазид и тенофовир являются монофосфатами соответствующих нуклеозидов. Способность препаратов данной группы ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в сотни раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека. НЗИОТ и НТИОТ проявляют активность в инфицированных ВИЧ Т-клетках и макрофагах, ингибируя ранние стадии жизненного цикла вируса [14].

#### **Спектр активности**

Клиническое значение имеет активность НЗИОТ и НТИОТ против ВИЧ-1 и ВИЧ-2, а также ламивудина и тенофовира против вируса гепатита В. Кроме того, НЗИОТ активны в отношении ретровирусов и HTLV-1.

Таблица 4. Характеристика ННИОТ

Показатель	Невирапин (NVP, Вирамун*)	Делавердин** (DLV, Рескриптор*)	Ифавиренц, (EFV, Суства*)
Форма выпуска	Табл. по 0,2 г Сусп. д/приема внутрь 10 мг/мл во флак. по 240 мл	Табл. по 0,1 г и 0,2 г	Капс. по 0,05 г; 0,1 г; 0,2 г, и 0,6 г
Дозирование	<b>Терапия ВИЧ-инфекции:</b> взрослые по 0,2 г/сут в течение 14 дней, далее по 0,2 г каждые 12 ч; дети 2 мес–8 лет: – по 4 мг/кг/сут в 1 прием в течение 2 нед, далее 7 мг/кг каждые 12 ч; старше 8 лет: – по 4 мг/кг/сут в 1 прием в течение 2 нед, далее по 4 мг/кг каждые 12 ч. <b>Профилактика перина-</b> <b>тального инфицирования:</b> однократно 0,2 г матери во время родов, а затем по 2 мг/кг новорожденному в течение 3 сут после рождения	Взрослые: по 0,4 г 3 раза в сутки	Взрослые: по 0,6 г 1 раз в сутки Дети старше 3 лет при массе тела 13–15 кг – 0,2 г/сут; 15–20 кг – 0,25 г/сут; 20–25 кг – 0,3 г/сут; 25–32 кг – 0,35 г/сут; 32–40 кг – 0,4 г/сут
Биодоступность, %	>90	85	42
Влияние пищи	Не влияет на биодоступность	Не влияет на биодоступность	Жирная пища повышает всасывание на 50%
T <sub>1/2</sub> , ч	25–30	5,8	40–52
Проникновение через ГЭБ (% сывороточной концентрации)	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Метаболизм	Печеночный (цитохром P450)	Печеночный (цитохром P450)	Печеночный (цитохром P450)
Элиминация	80% – с мочой, 10% – с фекалиями	51% – с мочой, 44% – с фекалиями	14–34% – с мочой, 16–61% – с фекалиями
Противопоказания	<b>Абсолютные:</b> гиперчувствительность <b>Относительные:</b> острый вирусный гепатит, хронический вирусный гепатит (АЛТ > 5 верхних гранц нормы)	<b>Абсолютные:</b> гиперчувствительность <b>Относительные:</b> нарушение функции печени	<b>Абсолютные:</b> гиперчувствительность, беременность, период лактации. <b>Относительные:</b> печеночная и/или почечная недо- статочность, активный вирусный гепатит, алкоголизм, наркомания, энцефалопатия, детский возраст (до 3 лет), масса тела менее 13 кг.
Нежелательные реакции	У 15–30% сыпь, требующая отмены препарата в 7% случаев, редко синдром Стивенса –Джонсона, гепатит	У 10–15% сыпь, требу- ющая отмены препарата в 4% случаев, редко синдром Стивенса – Джонсона, повышение уровня трансаминаз	У 5–10% сыпь, требующая отмены препарата в 1,7% случаев, редко синдром Стивенса–Джонсона; ЦНС: головокружение, нарушение речи, сомноленция, нарушения сна, оглушенность, амнезия, тревож- ность, галлюцинации, нарушения внимания – 40–50%. Отмена препарата из-за токсических эффектов на ЦНС в 2,6% случаев

**Примечание.** \* – торговое название препарата; \*\* – в России не зарегистрирован.

## **Типичные для НЗИОТ и НТИОТ нежелательные реакции**

### *Митохондриальная токсичность (табл. 3)*

Ингибирование митохондриальной ДНК-полимеразы приводит к подавлению продукции митохондриальных ферментов, отвечающих за синтез АТФ. К проявлениям митохондриальной токсичности относят миопатию (зидовудин), нейропатию (ставудин, диданозин, зальцитабин), стеатоз печени и лактоацидоз (диданозин, ставудин, зидовудин), а также, вероятно, периферическую липодистрофию, которую могут вызывать все НЗИОТ (в большей степени ставудин), и панкреатит (диданозин) [15].

### *Лактоацидоз, стеатоз печени*

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом печени при использовании НЗИОТ развиваются относительно редко (1,3 случая на 1000 пациентов, получающих терапию НЗИОТ), однако они сопровождаются высоким уровнем летальности [16]. В типичных случаях пациента беспокоят повышенная утомляемость, тошнота, рвота, боли в животе, снижение массы тела, одышка. При биохимическом исследовании крови обнаруживается повышение уровня лактата с/без метаболического ацидоза, креатинфосфокиназы (КФК), АЛТ и/или ЛДГ, отрицательный анионный промежуток, снижение уровня бикарбонатов. Компьютерная томография или биопсия, как правило, подтверждают стеатоз печени [17]. Начальные симптомы лактоацидоза варьируемы и могут включать неспецифические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), часто без значительного повышения в крови активности печеночных ферментов, иногда одышку. Летальные исходы отмечались несмотря на интенсивную терапию, в ряде случаев лактоацидоз купировался самопроизвольно после отмены НЗИОТ. Любой препарат из класса НЗИОТ может вызвать развитие лактоацидоза, но наиболее часто данная реакция отмечается при применении ставудина и диданозина [18].

Наиболее важным лечебным мероприятием при развитии нежелательных реакций является отмена НЗИОТ. Безопасность замены препарата из группы НЗИОТ, вызвавшего реакцию, на другие препараты данной группы требует дальнейшего изучения. По предварительным данным, возможна замена диданозина и ставудина на ламивудин или абакавир. Как правило, лактоацидоз разрешается медленно – в течение 3–6 мес. Существуют отдельные сообщения об эффективности рибофлавина, тиамин, ви-

тамина С, L-карнитина, однако целесообразность применения данных препаратов окончательно не установлена [19, 20].

### *Периферическая нейропатия*

Периферическая нейропатия – достаточно частая нежелательная реакция при терапии НЗИОТ. Наиболее часто она возникает при приеме зальцитабина – у 17–36%, реже диданозина – у 5–15% и ставудина – у 5–24% [1, 21]. Как правило, периферическая нейропатия развивается через 2–6 мес от начала терапии и проявляется как дистальная, симметричная, преимущественно сенсорная нейропатия, сопровождающаяся парестезиями, онемением или чувством жжения. Локализуется преимущественно в области нижних конечностей [22]. Развитие ее требует уменьшения суточной дозы препарата или отмены терапии НЗИОТ, что не всегда приводит к разрешению симптомов. Лечение заключается в первую очередь в купировании болевого синдрома, для чего используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), трициклические антидепрессанты, нейролептики, местные анестетики (крем с лидокаином), опиоиды, акупунктуру [23].

### *Гематотоксичность*

Гематотоксичность является одной из самых частых нежелательных реакций при применении НЗИОТ, ее появление более характерно для зидовудина. Клинически проявляется в дозозависимом угнетении функции костного мозга и, как следствие, развитии анемии или нейтропении. Частота развития гематотоксичности колеблется в зависимости от стадии заболевания и дозы зидовудина: анемия – в 1–29%, нейтропения – в 2–47% случаев [24]. Анемия, как правило, возникает на 2–4-й неделе, а нейтропения на 6–8-й неделе от начала терапии [1]. Факторами риска развития анемии являются снижение количества CD4 клеток, предшествующая анемия, нейтропения, дефицит цианокобаламина или фолиевой кислоты. При развитии выраженной анемии или нейтропении зидовудин отменяют. При невозможности отмены зидовудина назначают гемопоэтические факторы роста (эритропоэтин, ГМ-КСФ).

### *Панкреатит*

Панкреатит развивается в 1–7% случаев при терапии диданозином. По некоторым данным, частота его может достигать 23% при длительном назначении препарата. Риск развития коррелирует с дозой препарата и стадией заболевания, а также увеличивается при наличии в анамнезе панкреатита.

Таблица 5. Лекарственные взаимодействия при назначении ННИОТ

Показатель	Невирапин (NVP)	Делавердин (DLV)	Ифавиренц (EFV)
Противогрибковые	Концентрация кетоконазола ↓ на 63%, NVP ↑ на 15–30%. Не рекомендуется применять в комбинации	Не изучены	Не изучены
Рифампицин	Концентрация NVP ↓ на 37%. Назначать совместно только в крайних случаях	Концентрация DLV ↓ на 96%. Одновременное назначение противопоказано	Концентрация EFV ↓ на 25%. Не требуется коррекция дозы
Рифабутин	Концентрация NVP ↓ на 16%. Коррекция дозы не требуется	Концентрация DLV ↓ на 80%, рифабутин – на 100%. Одновременное назначение противопоказано	Концентрация EFV не изменяется, рифабутин ↓ на 35%. Доза рифабутин увеличивается до 450 мг/сут или 600 мг 2–3 раза в неделю. Доза EFV стандартная.
Кларитромицин	Концентрация NVP ↑ на 26%, кларитромицин ↓ на 30%. Коррекция дозы не требуется	Концентрация DLV ↑ на 44%, кларитромицин ↑ на 100%. Коррекция дозы необходима при почечной недостаточности	Концентрация кларитромицина ↓ на 39%. Одновременное назначение не рекомендуется
Пероральные контрацептивы	Концентрация этинилэстрадиола ↓ на 20%. Необходимо использование альтернативного метода контрацепции	Нет данных	Концентрация этинилэстрадиола ↑ на 37%. Необходимо использование альтернативного метода контрацепции
Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин	Не изучены	Не изучены, однако высокий риск значительного ↓ концентрации DLV. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации антиконвульсантов	Не изучены. Применять с осторожностью. Рекомендуется проводить мониторинг концентрации антиконвульсантов
Метадон	Концентрация NVP не изменяется, метадона ↓ на 60%. Необходим подбор дозы метадона	Нет данных	Снижает концентрацию метадона. Требуется коррекция его дозы
Статины		Одновременное назначение симвастатина или ловастатина противопоказано	
Антигистаминные		Одновременное назначение астемизола или тербинафина противопоказано	Одновременное назначение астемизола или тербинафина противопоказано
Психотропные		Одновременное назначение мидазолама или триазолама противопоказано	Одновременное назначение мидазолама или триазолама противопоказано
Другие		Возможно ↑ концентрации дапсона, варфарина, хинидина. Не превышать дозу sildenafil 25 мг / 48 часов. Одновременное назначение цизаприда, дигидроэрготамин, эрготамин или зверобоя противопоказано	Необходим мониторинг концентрации варфарина Одновременное назначение цизаприда, дигидроэрготамин, эрготамин или зверобоя противопоказано



Панкреатит обычно развивается спустя 3-5 мес от начала терапии. Клиническая картина включает болевой синдром, тошноту, рвоту, лихорадку. При развитии панкреатита диданозин отменяют и назначают традиционно применяемую в таких случаях терапию [25–27].

### **Лекарственные взаимодействия**

Для НЗИОТ и НТИОТ в меньшей степени, чем для других групп АРВП, характерны лекарственные взаимодействия [1].

### **Комбинированные препараты НЗИОТ**

Один из подходов к расширению возможностей антиретровирусной терапии заключается в разработке комбинированных препаратов на основе уже существующих. Примерами таких решений являются лекарственные средства, содержащие зидовудин и ламивудин (**Комбивир**) или зидовудин, ламивудин и абакавир (**Тризивир**). Такой подход позволяет существенно повысить комплаентность пациентов к проводимой терапии.

### **Ламивудин/зидовудин (комбивир, GSK)**

**Показания:** лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1.

**Фармакокинетика, лекарственные взаимодействия, нежелательные реакции:** см. зидовудин и ламивудин.

**Противопоказания:** абсолютные – гиперчувствительность, нейтропения менее 750 в 1 мкл, анемия (уровень гемоглобина в крови менее 75 г/л), возраст до 12 лет, кормление грудью; относительные – гепатомегалия, гепатит, цирроз печени, ожирение, наличие у пациента факторов риска, предрасполагающих к поражению печени.

**Предостережения:** при почечной недостаточности (клиренс креатинина <50 мл/мин), печеночной недостаточности, уровне гемоглобина в крови <90 г/л, нейтропении <1000 в 1 мкл необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина или назначать монотерапию ламивудином и зидовудином.

**Форма выпуска:** таблетки, содержащие 300 мг зидовудина и 150 мг ламивудина.

**Дозирование:** препарат назначается внутрь независимо от приема пищи. При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется принимать ламивудин и зидовудин в виде монопрепаратов. Взрослым и детям старше 12 лет: по 1 табл. 2 раза в день.

### **Абакавир/зидовудин/ламивудин (Тризивир, GSK)**

**Показания:** лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1.

**Фармакокинетика, лекарственные взаимодей-**

**ствия, нежелательные реакции** см. абакавир, зидовудин и ламивудин.

**Противопоказания:** абсолютные – гиперчувствительность, нейтропения менее 750 в 1 мкл, анемия (гемоглобин менее 75 г/л), возраст до 12 лет, кормление грудью; относительные – гепатомегалия, гепатит, цирроз печени, ожирение, наличие факторов риска, предрасполагающих к поражению печени.

**Форма выпуска:** таблетки, содержащие 300 мг абакавира, 300 мг зидовудина и 150 мг ламивудина.

**Дозирование:** взрослым и детям старше 12 лет по одной таблетке, независимо от приема пищи каждые 12 ч. Лекарственная форма для детей не разработана.

## **II. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ**

### **Механизм действия**

Препараты данной группы блокируют активный центр фермента и нарушают построение вирусной РНК. Активны против остро инфицированных клеток и ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса [28].

Характеристика отдельных препаратов представлена в табл. 4.

### **Спектр активности**

Клиническое значение имеет активность ННИОТ против ВИЧ-1. В отношении ВИЧ-2 не активны [28].

### **Показания:**

- комбинированная терапия инфекции, вызванной ВИЧ-1 (невирапин, ифавиренц);
- профилактика вертикальной передачи инфекции, вызванной ВИЧ-1 (невирапин);
- химиопрофилактика парентерального инфицирования ВИЧ (ифавиренц).

### **Нежелательные реакции, типичные для ННИОТ**

### **Нейротоксичность**

Нарушения со стороны ЦНС являются одними из наиболее частых нежелательных реакций при применении ННИОТ, наиболее типичны они для ифавиренца. Клинические проявления включают сонливость, головокружение, нарушение концентрации внимания, оглушенность, возбуждение, деперсонализацию, галлюцинации, нарушения сна, депрессию, эйфорию. При проведении клинических испытаний у 52% пациентов отмечался хотя бы

Таблица 6. Характеристика ИП

Показатель	Индинавир (IDV, Криксиван*)	Ритонавир (RTV, Норвир*)	Саквинавир	
			(INV, Инвираза*)	(FTV, Фортоваза*)
1	2	3	4	5
Форма выпуска	Капс. по 400 мг	Капс. по 100 мг. Раствор для приема внутрь 80 мг/мл	Капс. тверд. по 200 мг	Капс. мягк. по 200 мг
Дозирование	По 800 мг 3 раза в сутки	<b>Взрослые:</b> по 600 мг 2 раза в сутки. Для лучшей переносимости – начальная доза 300 мг 2 раза в сутки, затем ежедневно дозу увеличивают на 100 мг до достижения стандартной дозы. <b>Дети старше 2 лет:</b> по 400 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в сутки. При плохой переносимости – 250 мг/м <sup>2</sup> , с увеличением дозы каждые 2–3 дня на 50 мг/м <sup>2</sup> , пока не будет достигнута стандартная доза	По 600 мг 3 раза в сутки	По 1200 мг 3 раза в сутки
Биодоступность, %	65	94	4	30
Влияние пищи	Снижает биодоступность на 77%	Повышает биодоступность ритонавира в капсулах на 15%, снижает пиковую концентрацию, при приеме препарата в виде раствора – на 23%	Прием вместе с жирной пищей существенно повышает биодоступность препарата. Подобное влияние пищи продолжается в течение 2 ч после еды	Нет данных
T <sub>1/2</sub> , ч	1,5–2	3–5		1–2
Проникновение через ГЭБ	<1%	Низкое		<1%
Метаболизм	Печеночный	Печеночный	Печеночный	
Элиминация	С мочой	86% – с фекалиями, 14% – с мочой	96% – с фекалиями	
Противопоказания	<b>Абсолютные:</b> гиперчувствительность, беременность, лактация, детский возраст. <b>Относительные:</b> почечнокаменная болезнь, сопровождающаяся приступами почечной колики	<b>Абсолютные:</b> гиперчувствительность. <b>Относительные:</b> беременность, период лактации	<b>Абсолютные:</b> гиперчувствительность, одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда; печеночная недостаточность. <b>Относительные:</b> детский возраст (до 13 лет – инвираза, до 16 лет – фортоваза), пожилой возраст (старше 60 лет), беременность, период лактации, почечная недостаточность	
Нежелательные реакции	Тошнота, рвота, диарея (10–15%), нефролитиаз или нефротоксичность (10–20%), головная боль, окрашивание полей зрения в голубой цвет, тромбоцитопения, гепатит, астения, головокружение, высыпания на коже, металлический вкус во рту, алопеция, сухость кожи	Тошнота, рвота, диарея (20–40%), нарушения вкуса (10%), повышение уровня триглицеридов (60%) и печеночных трансаминаз (10–15%), повышение уровня креатинина и мочевой кислоты. Астения, гепатит, дисульфирамподобные реакции	Тошнота, рвота, диарея (10–20%). Головная боль, повышение уровня трансаминаз	Тошнота, рвота, диарея (20–30%). Головная боль, повышение уровня трансаминаз, гипогликемия у пациентов с диабетом

Нелфинавир (NFV, Вирасепт*)	Ампренавир (APV, Агенераза*)	Лопинавир/Ритонавир (LPV/RTV, Калетра*)
6	7	8
Табл. по 250 мг Пор. д/сусп. для приема внутри 50 мг/г	Капс. по 50 мг и 150 мг Раствор для приема внутрь 15 мг/мл	Капс. по 133 мг лопинавира + 33 мг ритонавира Раствор для приема внутрь 80 мг лопинавира + 20 мг ритонавира
<b>Взрослые и дети старше 13 лет:</b> по 750 мг 3 раза в сутки. <b>Дети до 13 лет включительно:</b> по 20–30 мг/кг 3 раза в сутки. Детям, которые не могут глотать таблетки, можно назначать в виде порошка для приема внутрь	<b>Взрослые, подростки старше 13 лет и пациенты с массой тела &gt; 50 кг:</b> разовая доза – 1200 мг (капсулы) или 1400 мг (раствор) 2 раза в сутки. <b>Дети 4–12 лет и пациенты с массой тела &lt; 50 кг:</b> капсулы – 20 мг/кг 2 раза в сутки или 15 мг/кг 3 раза в сутки, раствор – 22,5 мг/кг 2 раза в сутки или 17 мг/кг 3 раза в сутки	По 400/100 мг (3 капсулы или 5 мл) 2 раза в сутки
78	90	Нет данных
Повышает биодоступность в 2–3 раза	Прием пищи с повышенным содержанием жира снижает концентрацию на 21%	Повышает биодоступность на 23–48%
3,5–5	7–10	5–6
<1%	<1%	Нет данных
Печеночный	Печеночный	Печеночный
87% – с фекалиями, 13% – с мочой	75% – с фекалиям, 15% – с мочой	83% – с фекалиями, 13% – с мочой
<b>Абсолютные:</b> гиперчувствительность. <b>Относительные:</b> беременность, период лактации	<b>Абсолютные:</b> гиперчувствительность, возраст до 4 лет, одновременный прием цизаприда, астемизола, рифампицина, бепридила, дигидроэрготамина, эрготамина, мидазолама и триазолама. <b>Относительные:</b> нарушение функции печени и/или почек, беременность, период лактации	<b>Абсолютные:</b> гиперчувствительность, одновременный прием цизаприда, астемизола, рифампи- цина, бепридила, дигидроэрготамина, эрготамина, мидазолама и триазолама. <b>Относительные:</b> беременность, период лактации.
Диарея (10–30%). Повышение уровня трансаминаз	Тошнота, рвота, диарея (10–30%), сыпь (20–25%), синдром Стивенса – Джонсона (1%), парестезии (10–30%). Повышение уровня трансаминаз	Тошнота, рвота, диарея, астения, гепатит, дисульфирамподобные реакции

**Примечание.** \* – торговое название препарата.

Таблица 7. Лекарственные взаимодействия ИП

Препараты	Индинавир (IDV)	Ритонавир (RTV)
1	2	3
Кетоконазол	Концентрация IDV ↑ на 68% Доза IDV не должна превышать 600 мг 3 раза в день	Концентрация кетоконазола ↑ в 3 раза Доза RTV не должна превышать 200 мг/день
Рифампицин	Концентрация IDV ↓ на 89% Применение противопоказано	Концентрация RTV ↓ на 35%. Нет данных о необходимости корректировать дозирование
Рифабутин	Концентрация IDV ↓ на 32%, а рифа- бутин в 2 раза. Дозу рифабутина необходимо снизить до 150 мг через день или 2–3 раза в неделю. Доза IDV 1000 мг 3 раза в день	Концентрация рифабутин ↑ в 4 раза. Дозу рифабутин необходимо снизить до 150 мг через день или 2–3 раза в неделю. Доза RTV стандартная
Кларитромицин	Концентрация кларитромицина ↑ на 53%. Не требуется коррекция дозы	Концентрация кларитромицина ↓ на 77%. Коррекция дозы необходима при почечной недостаточности
Пероральные контрацептивы	Концентрация норэтиндрона ↑ на 26%, этинилэстрадиола ↑ на 24%. Не требуется коррекция дозы	Концентрация этинилэстрадиола ↓ на 40%. Необходимо использовать альтерна- тивный метод контрацепции
Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин	Точно не установлено. Возможно существенное ↓ концентрации IDV. Необходимо использовать альтернативные АРВП или комбинацию RTV + IDV	Нет данных Назначать с осторожностью
Метадон	Концентрация метадона не изменяется	Концентрация метадона ↓ на 37% Может потребоваться повышение дозы
Антиаритмические препараты	–	Нельзя назначать RTV с амиодароном, энкаинидом, флекаинидом, пропафено- ном, хинидином
Статины	Нельзя назначать IDV с симвастатином или ловастатином	Нельзя назначать RTV с симвастатином или ловастатином
Блокаторы кальциевых каналов	Нельзя назначать IDV с бепридилем	Нельзя назначать RTV с бепридилем
Антигистаминные препараты	Нельзя назначать IDV с астемизолом или тербинафином	Нельзя назначать RTV с астемизолом или тербинафином
Психотропные препараты	Нельзя назначать IDV с мидозоломом и триазоломом	Нельзя назначать RTV с мидозоломом, триазоломом, клозапином, пимезидом
Другие	Нельзя назначать IDV с дигидроэрго- тамином, эрготамином, зверобоем. Грейпфрутовый сок ↓ концентрацию IDV на 26%. Силденафил: в дозе не свыше 25 мг/48 часов	Нельзя назначать RTV с дигидроэрго- тамином, эрготамином, зверобоем. Концентрация дезипрамина ↑ на 145%, необходимо снижать его дозу. Концентрация теофиллина ↓ на 47%, необходимо мониторинг концентрации теофиллина. Силденафил: в дозе не свыше 25 мг/48 часов

Саквинавир (SQV)	Нелфинавир (NFV)	Ампренавир (APV)
4	5	6
Концентрация SQV ↑ на 30%. Доза не корректируется	Доза не корректируется	Концентрация APV ↑ на 31% , кетоконазола на 44%. Доза не корректируется
Концентрация SQV ↓ на 84% Применение противопоказано Возможно применение при комбинации RTV + SQV, в этом случае доза рифампицина на 600 мг/день или стандартная 2–3 раза в неделю	Концентрация NFV ↓ на 82%. Применение противопоказано	Концентрация APV ↓ на 82%. Применение противопоказано
Концентрация SQV ↓ на 40% Изменение дозы не требуется, кроме случаев применение SQV + RTV, в этом случае доза рифабутина 150 мг 3 раза в неделю	Концентрация NFV ↓ на 32%, рифабутина ↑ в 2 раза. Дозу рифабутина необходимо снизить до 150 мг/день или по 300 мг 2–3 раза в неделю. Дозу NFV необходимо повысить до 1000 мг 2 раза в день	Концентрация APV ↓ на 15%, рифабутина ↑ на 193%. Доза APV не корректируется, доза рифабутина уменьшается до 150 мг в день или по 300 мг 3 раза в неделю
Концентрация кларитромицина ↑ на 45%, SQV ↑ на 177%. Не требуется коррекция дозы	Нет данных	Концентрация APV ↑ на 18%. Не требуется коррекция дозы
Нет данных	Концентрация норэтиндрона ↓ на 18%, этинилэстрадиола ↓ на 47%. Необходимо использовать альтерна- тивный метод контрацепции	Взаимодействие возможно. Необходимо использовать альтерна- тивный метод контрацепции
Точно не установлено. Возможно существенное ↓ концентрации SQV	Точно не установлено. Возможно существенное ↓ концентра- ции NFV	Точно не установлено. Возможно существенное ↓ концентра- ции APV. Необходим мониторинг концентрации противосудорожных препаратов
Нет данных	NFV может достоверно ↓ концентрацию метадона Необходим мониторинг концентрации метадона	Нет данных
–	–	–
Нельзя назначать SQV с симвастатином или ловастатином	Нельзя назначать NFV с симвастатином или ловастатином	Нельзя назначать APV с симва- статином или ловастатином
Нельзя назначать SQV с бепридиллом	Нельзя назначать NFV с бепридиллом	Нельзя назначать APV с бепридиллом
Нельзя назначать SQV с атемизолом или тербинафином	Нельзя назначать NFV с атемизолом или тербинафином	Нельзя назначать APV с атемизолом или тербинафином
Нельзя назначать SQV с мидозоламом и триазоламом	Нельзя назначать NFV с мидозоламом и триазоламом	Нельзя назначать APV с мидозоламом и триазоламом
Нельзя назначать SQV с дигидроэрго- тамином, эрготамином, зверобоем. Грейпфрутовый сок ↑ концентрацию SQV. Дексаметазон ↑ концентрацию SQV	Нельзя назначать NFV с дигидроэрго- тамином, эрготамином, зверобоем Силденафил: в дозе не свыше 25 мг/48 часов	Нельзя назначать APV с дигидро- эрготамином, эрготамином, зверобоем Силденафил: в дозе не свыше 25 мг/48 часов

один из перечисленных симптомов, однако только у 2,6% пациентов нейротоксические реакции являются серьезными и требуют отмены препарата. Нежелательные реакции со стороны ЦНС наиболее выражены на 2–4-й неделе терапии, а в дальнейшем их интенсивность значительно уменьшается. Для купирования нарушений со стороны ЦНС используют седативные препараты [11].

### **Кожные реакции**

Появление высыпаний – относительно частая форма нежелательных реакций при применении ННИОТ. Их частота составляет 15–20% при назначении невирапина и делавердина и 8–10% при назначении ифавиренца. Как правило, высыпания возникают на 1–3-й неделе терапии. Экзантема является причиной отмены препарата в 7% случаев при использовании невирапина и в 2% случаев при терапии ифавиренцем. Наибольшее клиническое значение имеет развитие синдрома Стивенса – Джонсона, который может заканчиваться летальным исходом.

### **Лекарственные взаимодействия**

Лекарственные взаимодействия, характерные для ННИОТ, приведены в табл. 5.

## **III. Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ**

Ингибиторы протеазы (протеиназы) ВИЧ относятся к новому поколению лекарственных препаратов. Первые сообщения об успешном применении этих соединений появились в середине 90-х годов. Широкое использование данного класса препаратов позволило внедрить в клинику новую концепцию АРВП – высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРВТ). С использования ИП в составе комбинированной терапии было отмечено существенное улучшение клинических, вирусологических и иммунологических эффектов АРВП.

### **Механизм действия**

Протеаза ВИЧ – фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипептидов вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ, способного к инфицированию. Ингибиторы протеазы ВИЧ блокируют активный центр фермента и нарушают формирование белков вирусного капсида. Препараты нарушают репликацию ВИЧ, в том числе и штаммов, резистентных к ингибиторам обратной транскриптазы. В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы формируются незрелые вирусные частицы, не способные к инфицированию новых клеток [29].

### **Спектр активности**

Клиническое значение имеет активность ИП против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Характеристика отдельных препаратов ИП представлена в табл. 6.

### **Показания:**

- комбинированная терапия инфекции, вызванной ВИЧ-1 и ВИЧ-2;
- химиопрофилактика парентерального инфицирования ВИЧ.

### **Нежелательные реакции, типичные для ингибиторов протеазы ВИЧ**

Липодистрофия, гиперлипидемия, резистентность к инсулину являются одними из самых частых нежелательных реакций при применении ИП. Эти НР могут развиваться как самостоятельно, так и в различных комбинациях. Для некоторых из них этиологическая роль ИП окончательно не установлена. Несколько реже имеют место поражения ЦНС, кровотечения, аваскулярные некрозы [30].

*Липодистрофия.* Изменения в распределении подкожной жировой клетчатки часто носят в литературе название «синдром липодистрофии» или «синдром перераспределения жировой клетчатки». Этот синдром возникает у 13–84% пациентов, получающих ИП [31]. Клинически он проявляется отложением жира преимущественно в области туловища, особенно верхней части спины и в области шеи, увеличением объема грудной клетки («центральное ожирение») и уменьшением отложения жира на ягодицах, конечностях, заострением черт лица, проявлением венозного рисунка на конечностях, развитием липоматоза [32, 33]. У некоторых пациентов наблюдается распределение жировой ткани по кушингоидному типу, несмотря на отсутствие изменений функции надпочечников. Пока остается неясным, являются ли эти клинические проявления результатом воздействия одного этиологического фактора или проявлением совместного влияния ряда причин. Так, подобные проявления были зафиксированы у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих ИП [33]. Некоторые исследователи предполагают, что жировая атрофия обусловлена приемом НЗИОТ, в частности ставудина, диданозина или зидовудина, а накопление жира вызывают ИП [34].

*Гиперлипидемия.* Изменения содержания триглицеридов и/или холестерина могут возникать независимо от клинических проявлений перераспределения жировой ткани. В клинических исследованиях способность вызывать гиперлипидемию выяв-

лена для всех препаратов группы ИП, в большей степени она характерна для ритонавира. Предполагается, что повышение уровня триглицеридов и холестерина может способствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда. В ряде публикаций описаны те или иные проявления ИБС, которые авторы связывают с приемом ИП [35, 36]. Тем не менее широкие исследования пока не выявили достоверной связи между приемом ИП и частотой возникновения инфаркта миокарда или другими проявлениями ИБС [37]. Некоторые исследователи рекомендуют при назначении ИП мониторировать уровень холестерина и триглицеридов каждые 3–4 месяца. Кроме того, важным моментом является оценка независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (наследственный анамнез, перенесенные заболевания, курение, особенности питания, избыточная масса тела). По-видимому, целесообразно придерживаться тактики, которая рекомендуется в целом для всех пациентов с дислипидемией: коррекция диеты и (или) назначение соответствующей лекарственной терапии при уровне триглицеридов  $>7,5-10,0$  г/л и/или липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)  $>1,3$  г/л у пациентов с факторами риска и  $>1,6$  г/л у пациентов без них. Однако эффективность коррекции диеты и назначения лекарственной терапии у пациентов, получающих ИП, остается неясной [30, 38, 39].

**Гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе.** Существуют наблюдения, описывающие снижение толерантности к глюкозе, развитие гипергликемии, сахарного диабета, диабетического кетоацидоза, декомпенсации существующего сахарного диабета у пациентов, получающих ИП [40, 41]. Как правило, эти нежелательные реакции возникают в среднем через 63 (от 2 до 390) дня от начала приема ИП. Нередко гипергликемия исчезает после отмены препарата, однако обратимость описанных реакций окончательно не изучена в связи с ограниченным количеством наблюдений. Назначение пероральных противодиабетических препаратов или инсулина позволяет продолжить применение ИП у ряда пациентов. При назначении препаратов данной группы врачу следует принимать во внимание наличие существующего диабета или возможность развития этого состояния у пациента. Пациент должен быть проинструктирован о возможности развития симптомов диабета (полидипсия, полифагия, полиурия) при назначении ИП. Во время лечения рекомендуется проводить контроль уровня глюкозы крови натощак с интервалом в 3–4 мес.

**Кровотечения у пациентов с гемофилией.** В ряде публикаций сообщается о повышении частоты эпи-

зодов спонтанных кровотечений у пациентов, больных гемофилией А и В, получающих ИП. Наиболее часто отмечались кровоизлияния в суставы и мягкие ткани, однако имели место и более серьезные эпизоды - кровоизлияния в мозг и желудочно-кишечные кровотечения [30].

**Аваскулярные некрозы.** Аваскулярные некрозы относят к поздним нежелательным реакциям высокоагрессивной антиретровирусной терапии. К настоящему моменту описано 67 случаев развития остеонекроза у ВИЧ-инфицированных лиц [42]. Предполагаемая частота развития данной реакции составляет 0,3–1,3%. Наиболее типичная локализация – головка плечевой кости. К факторам риска относят злоупотребление алкоголем, гиперлипидемию, терапию глюкокортикоидами [43].

**Нежелательные реакции со стороны мочевыводящей системы.** К наиболее тяжелым нежелательным реакциям при применении ИП относятся поражения органов мочевыводящей системы – нефролитиаз и нефропатии. Нефролитиаз развивается при применении индинавира и практически не встречается при использовании других АРВП. Нефролитиаз обусловлен плохой растворимостью индинавира при физиологических значениях рН мочи, что объясняет его способность кристаллизоваться в различных отделах мочевыводящей системы [44]. Частота развития нефролитиаза при назначении индинавира в стандартной терапевтической дозировке составляет около 4%, однако при длительном применении может увеличиваться до 22% [34, 45]. Как правило, признаки нефролитиаза развиваются через 5–7 мес от начала терапии, однако описаны случаи возникновения этого синдрома и в первые недели терапии [46]. Клиника нефролитиаза, вызванного приемом индинавира, сходна с симптомами мочекаменной болезни (боли по ходу мочеточника, гематурия). Лечение в остром периоде заключается в приостановке приема индинавира, внутривенном введении жидкости, назначении анальгетиков. В большинстве случаев возможно продолжение терапии индинавиrom. Фактором, предотвращающим формирование камней, является употребление достаточного количества жидкости ( $>1,5$  л в день), не содержащей кофеина и алкоголя [11].

### **Лекарственные взаимодействия**

Лекарственные взаимодействия наряду с нежелательными реакциями являются факторами, существенно осложняющими применение ИП (табл. 7).

## Заключение

Антиретровирусные препараты являются основой этиотропной терапии ВИЧ-инфекции. Главный принцип лечения больных ВИЧ-инфекцией заключается в пожизненном применении препаратов данной группы. Доступность большого числа АРВП и быстрое обновление информации предоставляют клиницистам широкие возможности в выборе терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, однако и создают проблему выбора оптимальной антиретровирусной терапии. Существенный прогресс в терапии ВИЧ-инфекции начался с момента внедрения в клиническую практику ингибиторов протеаз, что привело к реальному контролю над

развитием заболевания, снижению вирусной нагрузки, увеличению количества CD4 лимфоцитов и даже обратному развитию симптомов СПИДа. Отличительной чертой всех антиретровирусных препаратов является относительно высокая частота и разнообразие нежелательных реакций. Кроме того, необходимо учитывать возможный спектр лекарственных взаимодействий АРВП с препаратами, применяемыми для терапии оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний. Поэтому одной из важнейших проблем является постоянное повышение уровня образования врачей и своевременное информирование специалистов, участвующих в лечении ВИЧ-инфицированных лиц, обо всех аспектах антиретровирусной терапии.

## Литература

- Bartlett J.G. Medical Management of HIV Infection. Baltimore, MD, John Hopkins University, 2003.
- [http://www.hivandhepatitis.com/hiv\\_and\\_aids/hiv\\_treat.html](http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/hiv_treat.html)
- FDA notifications. FDA approves Fuzeon, the first fusion inhibitor. *Aids Alert* 2003; 18(6): 78-9.
- Markowitz M., Conant M., Hurley A., et al. A preliminary evaluation of nelfinavir mesylate, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV)-1 protease, to treat HIV infection. *J Infect Dis* 1998; 177:1533-40.
- Arribas J., Ibanez C., Ruiz-Antoran B., et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998 12:1722-4.
- Brau N., Leaf H.L., Wiczorek R.L., Margolis D.M. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet* 1997 349:924-5.
- Vento S., Garofano T., Renzini C., et al. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-coinfected patients on antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1998;12:116-7.
- John M., Flexman J., French M.A. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998;12:2289-93.
- Zylberberg H., Pialoux G., Carnot F., et al. Rapidly evolving hepatitis C virus-related cirrhosis in a human immunodeficiency virus-infected patient receiving triple antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1255-8.
- Sulkowski M.S., Thomas D.L., Chaisson R.E., Moore R.D. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
- Carr A., Cooper D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356: 1423-30.
- Coopman M.A., Johnson R.A., Platt R., Stern R.S. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1670-4.
- Montaner J., Gigliotti M., Cahn P., et al. The effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine. Proceedings of the 13th World AIDS Conference, July, 2000; Durban, South Africa. Abstract WePpB1378.
- Henry K., Daar E.S. Antiretroviral rounds. The when, why and how of switching. *AIDS Clin Care* 2003; 15: 58-9.
- Claessens Y.E., Chiche J.D., Mira J.P., Cariou A. Bench-to-bedside review: severe lactic acidosis in HIV patients treated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Crit Care* 2003; 7:226-32.
- Brahams D. Deaths in US fialuridine trial. *Lancet* 1994; 343:1494-5.
- Miller K.D., Cameron M., Wood L.V., et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000;133:192-6
- Ogedegbe A.E., Thomas D.L., Diehl A.M. Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 329-37.
- Fouty B., Frerman F., Reves R. Riboflavin to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis. *Lancet* 1998; 352: 291-2.
- Luzzati R., Del Bravo P., Di Perri G., Luzzani A., Concia E. Riboflavine and severe lactic acidosis. *Lancet* 1999; 353: 901-2.
- Simpson D.M., Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J AIDS* 1995; 9:153.
- Miller R.G. Neuromuscular complications of human immunodeficiency virus infection and antiretroviral therapy. *West J Med* 1994; 160: 447.
- Morello C.M., Leckband S.G., Stoner C.P., et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931.
- Retrovir (zidovudine) product monograph [package insert]. Research Triangle Park, NC, Glaxo Wellcome, 1998.
- Maxson C.J., Greenfield S.M., Turner J.L. Acute pancre-



- atitis as a common complication of 2,3-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 708.
26. Videx (didanosine) product monograph [package insert]. Princeton, NJ, Bristol-Myers Squibb, October, 1999.
  27. Grasela T.H., Walawander C.A., Beltangady M., et al. Analysis of potential risk factors associated with the development of pancreatitis in phase I patients with AIDS or AIDS-related complex receiving didanosine. *J Infect Dis* 1994; 169:1250.
  28. Pedersen O.S., Pedersen E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antivir Chem Chemother* 1999; 10:285-314.
  29. Molla A., Granneman G.R., Sun E., Kempf D.J. Recent developments in HIV protease inhibitor therapy. *Antiviral Res* 1998; 39: 1-23.
  30. Gallet B., Pulik M., Genet P., et al. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1958-9.
  31. Safrin S., Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *J AIDS* 1999; 13: 2493-505.
  32. Miller K.D., Jones E., Yanovski J.A., et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-5.
  33. Lo J.C., Mulligan K., Tai V.W., Algren H., Schambelan M. «Buffalo hump» in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 867-70.
  34. Brodie S.B., Keller M.J., Ewenstein B.M., et al. Variation in incidence of indinavir-associated nephrolithiasis among HIV-positive patients. *J AIDS* 1998; 12: 2433.
  35. Gurgo A.M., Massino Ferri F., Iulianella R., et al. Acute myocardial infarct in HIV-positive patients in treatment with protease inhibitors. *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl 11):1236-9.
  36. Barthelemy O., Escaut L., Vayre F., et al. Acute coronary syndromes in patients treated with HIV protease inhibitors. *Presse Med* 2002; 31: 343-8.
  37. Klein D., Hurley L.B., Quesenberry C.P. Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J AIDS* 2002; 30: 471-7.
  38. Dube M.P., Sprecher D., Henry W.K., et al. Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24.
  39. Henry K., Melroe H., Huebsch J., et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1328.
  40. Visnegarwala F., Krause K.L., Musher D.M. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127:947.
  41. Eastone J.A., Decker C.F. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1997; 127:948.
  42. Monier P., McKown K., Bronze M.S. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1488-92.
  43. Tebas P., Powderly W.G., Claxton S., et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *J AIDS* 2000; 14(4): F63-7.
  44. Stenzel M.S., Carpenter C.C.J. The management of the clinical complications of antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin of North Am* 2000; 14: 4.
  45. Daudon M., Estapa L., Viard J.P., et al: Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349:1294.
  46. Gentle D.L., Stoller M.L., Jarrett T.W., et al. Protease inhibitor-induced urolithiasis. *Urology* 1997; 50:508.

УДК 616.24-002-053.8

## Досуточная летальность в стационаре при внебольничной пневмонии

А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов, Е.И. Вовк, Л.А. Алексанян, Н.В. Вёрткина, Е.Н. Аринина

*Кафедра клинической фармакологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени Н.А. Семашко, Москва, Россия*

*Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи, Россия*

Досуточная летальность является интегральным показателем качества медицинской помощи на догоспитальном этапе. Целью настоящего исследования была оценка практики диагностики и лечения внебольничной пневмонии в 17 случаях, закончившихся летальным исходом в первые 24 ч госпитализации. Рассматриваются возможные причины досуточной летальности, связанные как с лечебными, так и с организационными мероприятиями. Особое внимание уделено оценке степени тяжести внебольничной пневмонии, определению ее прогноза, а также

выявлению факторов риска осложненного течения и неблагоприятного исхода при данном заболевании. Подчеркивается необходимость использования врачами современных практических рекомендаций по диагностике и лечению внебольничной пневмонии, как в стационаре, так и на догоспитальном этапе, а также использования антибиотиков уже на этапе скорой медицинской помощи.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, летальность, догоспитальный этап, факторы риска, тяжелая пневмония, рекомендации.

## First 24-hours Lethality in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia

A.L. Vertkin, A.V. Naumov, E.I. Vovk, L.A. Alexanyan, N.V. Vertkina, E.N. Arinina

*Department of clinical pharmacology, Moscow State Medical and Dental University named under N.A. Semashko, Moscow, Russia  
National Scientific and Practical Society for Emergency Care, Russia*

Community-acquired pneumonia remains one of the most common infections in population, and despite the wide array of antimicrobials, it is associated with high lethality rate. First 24-hours mortality is an integral characteristic of the quality of emergency medical care. A total of 17 community-acquired pneumonia cases, which consist 3% of all 580 deaths within the first 24 hours of hospitalization were accounted in this study. The aim of this study was to reflect a real practice of the management of community-acquired pneumonia. The paper represents an analysis of medical care pat-

terns in cases of deaths within 24 hours of hospitalization due to community-acquired pneumonia. The possible causes of first 24-hours lethality associated with medical interventions and organization were also considered. A focus on assessment of severity of the disease, prognosis as well as identification of risk factors for complicated course and death was made. Authors highlight that physicians both in hospital and outpatient settings should adhere to current guidelines for diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia and use antimicrobials as early as within an outpatient emergency care.

**Key words:** community-acquired pneumonia, lethality, emergency care, risk factors, severe pneumonia, guidelines.

Контактный адрес:  
Аркадий Львович Вёрткин  
Эл. почта: kafedra2@dubki.ru

*Внебольничная пневмония* (ВП) остается одним из самых распространенных среди городского населения инфекционно-воспалительных заболеваний. При этом вне зависимости от национальных и этнических особенностей в любой стране мира она сопряжена с риском развития угрожающих жизни осложнений или летального исхода.

Неблагоприятному исходу ВП, помимо факторов, связанных с особенностями пациента (возраст, наличие сопутствующих заболеваний, пребывание в закрытых коллективах и т. д.), способствует позднее обращение за медицинской помощью, самолечение, ошибки в диагностике и лечении острейшего периода заболевания на различных этапах (догоспитальном, стационарном). Некоторые слишком поздно госпитализированные больные с ВП погибают уже в течение первых суток пребывания в стационаре. Так, среди исследованных нами 580 досуточных летальных исходов в двух многопрофильных стационарах Москвы на долю ВП, подтвержденной на аутопсии во всех случаях, пришлось 17 (3%).

*Досуточная летальность* является интегральным показателем адекватности и качества экстренной медицинской помощи, главным образом на догоспитальном этапе. В связи с этим основными задачами нашего исследования были оценка причин летального исхода при ВП в случаях, верифицированных на аутопсии, а также разработка алгоритма по определению риска неблагоприятного исхода у этой категории пациентов и по адекватной догоспитальной диагностике заболевания.

Особенность и адекватность медицинской помощи в случаях досуточной летальности при ВП в настоящем исследовании анализировали по трем направлениям: лечебно-диагностическая, организационная и социально-демографическая работа.

**Лечебно-диагностическая работа** оценивалась на этапе *скорой медицинской помощи* (СМП), т. е. в приемном отделении и/или *отделении реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) стационара, исходя из ее соответствия российским национальным рекомендациям, включая рекомендации Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП) [1], а также *Московским экономическим стандартам* (МЭС) [2]. При этом рассматривались: правильность выявления ведущего патологического синдрома; обоснованность предварительного диагноза на доклиническом этапе; адекватность оценки степени тяжести заболевания, состояния больного и риска осложненного течения и неблагоприятного исхода при ВП; соответствие направленности и объема лечебных мероприятий на догоспитальном этапе диагнозу ВП. Помимо этого анализировалась обоснован-

ность диагноза после лабораторного и инструментального обследования больного в стационаре и адекватность стационарного лечения ВП.

**Организационная работа** медицинских служб на различных этапах оказания помощи больным с ВП оценивалась с точки зрения ее своевременности и обоснованности, правильности выбора профиля лечебного учреждения для госпитализации больных и их распределения по степени тяжести в стационаре.

**Социально-демографическая работа** оценивалась с целью выявления в случаях досуточной летальности факторов риска неблагоприятного исхода ВП и факторов, влияющих на тактику лечения, которые связаны с демографическими, социальными и культурно-бытовыми особенностями пациентов.

### **Лечебно-диагностическая работа**

На сегодняшний день в клинической практике используется большое количество международных и отечественных рекомендаций по диагностике и лечению больных ВП [1, 3–7]. Не подлежит сомнению, что эти рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины (evidence-based medicine), содержат клинические критерии, имеющие очевидную значимость для диагностики ВП. Однако ценность международных рекомендаций в России, имеющей особенности системы оказания медицинской помощи и уникальную службу СМП, ограничена (как ни парадоксально) их интегральным подходом, не позволяющим выделить из алгоритма значимые для догоспитального этапа критерии диагноза ВП. Зарубежные рекомендации, ориентированные главным образом на стационарный этап, не позволяют российской службе СМП в полной мере решить проблему догоспитальной диагностики и лечения ВП. В связи с этим в 2002 г. *Национальным научно-практическим обществом скорой медицинской помощи* (ННПОСМП) были разработаны практические рекомендации по диагностике и лечению ВП на догоспитальном этапе [1]. Как видно из табл. 1, несмотря на различную адресность (стационар и догоспитальный этап) отечественных рекомендаций, наиболее значимые клинические критерии диагноза ВП совпадают. Обсуждая принципы диагностики ВП необходимо отметить, что деятельность всех звеньев оказания медицинской помощи одновременно, по крайней мере, в Москве регламентируют МЭС, применение которых на практике нередко вынуждает отступить от клинических стандартов и рекомендаций.

Во всех 17 исследованных нами случаях досуточных летальных исходов при ВП в документации службы СМП (сопроводительный лист, карта вызова) отсутствовала информация о клинических

Таблица 1. Рекомендации по диагностике ВП

Рекомендации ННПОСМП* [1]	Национальные рекомендации [7]	МЭС [2]
Клинические критерии (не менее 3): <ul style="list-style-type: none"> <li>• кашель</li> <li>• отделение мокроты</li> <li>• одышка</li> <li>• боль в груди, связанная с дыханием</li> <li>• температура тела &gt;38 °С</li> </ul>	<p>Диагноз ВП является определенным при рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и наличии как минимум двух клинических признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• остролихорадочное начало заболевания (температура тела &gt;38 °С);</li> <li>• продуктивный кашель;</li> <li>• локальные изменения при объективном обследовании (крепитация и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое или бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);</li> <li>• лейкоцитоз &gt;10·10<sup>9</sup>/л и/или количество незрелых форм нейтрофилов &gt;10%</li> </ul>	Рекомендации по диагностике отсутствуют
Объективные критерии (минимум 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>• влажные хрипы при аускультации</li> <li>• признаки уплотнения легочной ткани</li> </ul>		

**Примечание:** \* – соответствуют рекомендациям Британского торакального общества [4].

симптомах, характерных для пневмонии, а также об инструментальном и/или лабораторном подтверждении этого диагноза в амбулаторных учреждениях. В 4 случаях была зарегистрирована температура тела >38 °С, в 3 случаях – артериальная гипотония (табл. 2). Сведения о длительности заболевания и предшествующей антибактериальной терапии также не были зарегистрированы в медицинской документации СМП и были получены только на стационарном этапе в результате опроса пациентов.

В приемном и лечебных отделениях стационара у 8 больных был выявлен кашель, из них у 4 – с отделением мокроты, у 14 – одышка, у 15 пациентов имелись аускультативные признаки пневмонии (влажные хрипы). Температура тела >38 °С зарегистрирована у 9 и 14 пациентов в приемном и лечебных отделениях соответственно (см. табл. 2).

В стационаре характерные для пневмонии клинические симптомы, указанные в национальных рекомендациях, были выявлены и зафиксированы в историях болезни во всех 17 случаях, что позволило с высокой степенью вероятности поставить диагноз ВП до ее рентгенологического и лабораторного подтверждения. Отсутствие на догоспитальном этапе зарегистрированных бронхолегочных симптомов ВП свидетельствует либо о том, что заболевание было диагностировано на основании минимальных клинических данных, что является маловероятным, либо о том, что выявленные симптомы ВП просто не были отражены в медицинской документации СМП.

Определение степени тяжести ВП в наибольшей мере определяет тактику на догоспитальном этапе и позволяет выделить категорию больных, требующих госпитализации и проведения интенсивной терапии и соответственно имеющих более высокий риск осложненного течения и неблагоприятного исхода заболевания (табл. 3). Однако в медицин-

ской документации СМП практически не были представлены данные о симптомах ВП, в том числе и внелегочных, которые бы позволили определить степень тяжести заболевания. Так, из внелегочных симптомов на этапе СМП артериальная гипотония была выявлена только в 3 случаях, тогда как в стационаре этот симптом был зарегистрирован у 10 пациентов. Из других критериев диагноза «тяжелая пневмония», указанных в национальных рекомендациях [7]: температура тела <35 °С или 40 °С, нарушение сознания, ЧДД >30 в минуту, ЧСС >125 в минуту и внелегочные очаги инфекции – ни один из них не был зафиксирован в медицинской документации СМП. В то же время во всех 17 случаях больные были госпитализированы в стационар, что само по себе достаточно убедительно свидетельствовало о тяжести их состояния.

Для оптимизации оценки степени тяжести ВП в рекомендациях Американского торакального общества [6, 8] предлагается выделять «малые» и «большие» критерии (см. табл. 3). К «малым» критериям относятся: ЧДД >30 в мин, РаО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <250, САД <90 и ДАД <60 мм рт. ст., мультилобарная (в том числе двусторонняя) инфильтрация легких. «Большими» критериями считаются: необходимость в проведении ИВЛ, увеличение размера инфильтрата более чем на 50% от исходного в течение 48 ч, септический шок или необходимость введения вазопрессорных препаратов более 4 ч, острая почечная недостаточность (ОПН). Диагноз тяжелой ВП ставится в том случае, если у пациента имеют место как минимум 1 «большой» или 2 «малых» критерия [6, 8].

Анализ историй болезни показывает, что на момент госпитализации течение ВП было расценено как тяжелое только у 10 из 17 больных. Более того, ни в одном случае в медицинской документации не был отмечен ведущий клинический синдром, кото-

Таблица 2. **Обоснованность диагноза ВП у пациентов, умерших в течение первых суток госпитализации (n=17)**

Диагностические критерии	СМП	Приемное отделение	Лечебные отделения (ОРИТ – 13, терапевтическое – 4)
Бронхолегочные симптомы			
Кашель	0	8	8
Отделение мокроты	0	4	4
Одышка	0	14	14
Боль в груди	0	0	0
Влажные хрипы	0	15	15
Внелегочные симптомы			
Температура тела >38 °С	4	9	14
Артериальная гипотония	3	0	10
ЧДД >30 в минуту	0	0	4
Нарушение сознания	0	0	0
Данные рентгенографии органов грудной клетки (n=13)			
Очаговая инфильтрация легкого:	–	13	
левосторонняя нижнедолевая		5	
двусторонняя полисегментарная		6	
билобарная		2	
Данные лабораторного исследования (n=16)			
Лейкоцитоз	–	4	6

Таблица 3. **Критерии оценки степени тяжести ВП**

Международные рекомендации [6, 8]	Рекомендации ННПОСМП [1]	МЭС [2]
<p>«Малые» критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЧДД &gt;30 в мин</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;250</li> <li>• САД &lt;90 мм рт. ст.</li> <li>• ДАД &lt;60 мм рт. ст.</li> <li>• мультилобарная или двусторонняя инфильтрация</li> </ul> <p>«Большие» критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• потребность в ИВЛ</li> <li>• увеличение размера инфильтрата более чем на 50% по сравнению с исходным в течение 48 ч</li> <li>• септический шок или необходимость введения вазопрессорных препаратов в течение более 4 ч</li> <li>• ОПН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нарушение сознания</li> <li>• ЧДД &gt;30 в мин</li> <li>• САД &lt;90 мм рт. ст.</li> <li>• ДАД &lt;60 мм рт. ст.</li> </ul>	Не указываются

рый обуславливал тяжесть состояния больного. Таким образом, в большинстве историй болезни развернутый клинический диагноз, сформулированный в соответствии с национальными рекомендациями, отсутствовал и фактически представлял собой диагноз основного заболевания, поставленный в соответствии с МЭС. К сожалению, в реальной практике отсутствие развернутого клинического диагноза у госпитализированных пациентов встречается повсеместно и само по себе не считается нарушением МЭС [2].

Среди дополнительных методов исследования рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (прямой и боковой) является общепри-

нятым стандартом диагностики пневмонии [3, 5, 6, 8–10]. При этом в международных рекомендациях особое внимание привлекается к случаям с диссоциацией клинических и рентгенологических признаков ВП, т. е. когда клинический диагноз не находит соответствующего рентгенологического подтверждения [8, 9]. В нашем исследовании рентгенографически были обследованы 13 из 17 больных. При этом левосторонняя нижнедолевая пневмония была диагностирована у 5 пациентов, двусторонняя полисегментарная – у 6, билобарная – у 2.

Для установления этиологии ВП необходимо проведение бактериоскопии окрашенного по Граму мазка и бактериологическое исследование мокроты

[6, 8–11]. Такое исследование является обязательным в стационаре и желательным для выполнения на амбулаторном этапе, при этом сбор мокроты для исследования следует осуществлять до начала антибактериальной терапии. В нашем исследовании бактериоскопия мазков мокроты не была проведена ни в одном случае, несмотря на то, что она входит в перечень обязательных методов исследования при ВП согласно МЭС [2].

В отношении дополнительных методов исследования при ВП следует ориентироваться на национальные рекомендации, так как они в большей степени ориентированы на лечебные и диагностические возможности в России и учитывают особенности системы оказания медицинской помощи [7]. Более того, в различных международных рекомендациях, опубликованных за последние несколько лет, место и значение того или иного метода диагностики существенно различаются [3–6]. Как видно из табл. 4, перечень методов дополнительного обследования больных с ВП, указанный в МЭС, отличается от такового, представленного в рекомендациях. Однако при более тщательном сравнении обнаруживается их значительное сходство, несмотря на то,

что некоторые различия являются существенными. Так, например, в МЭС не предусмотрены в качестве обязательных следующие методы исследования: определение активности аминотрансфераз, печеночные и почечные тесты, определение уровня электролитов, глюкозы, альбумина, коагулограммы, анализы на ВИЧ-инфекцию. С другой стороны, МЭС предполагают проведение ряда тестов, которые являются малоинформативными, имеют низкое клиническое значение при ВП (определение уровня общего белка, иммуноглобулинов, исследование ФВД), или выполняются всем без исключения больным, поступающим в стационар (ЭКГ и общий анализ мочи).

В нашем исследовании общий анализ крови был выполнен у 16 больных, с определением лейкоцитарной формулы только у 4 из них. Содержание глюкозы в крови было исследовано у 4, электролитов крови – у 10, креатинина – у 6, печеночные тесты – у 2 пациентов.

Одним из наиболее значимых факторов риска неблагоприятного исхода при ВП является наличие сопутствующих заболеваний [11–13]. Данные многочисленных исследований по установлению фак-

Таблица 4. **Дополнительные методы обследования пациентов с ВП в стационаре**

Международные рекомендации [6, 8]	МЭС [2]
	Рентгенография органов грудной клетки
Бактериоскопия окрашенной по Граму мокроты и ее посев	Анализ мокроты на микрофлору, определение чувствительности к антибиотикам выделенной микрофлоры
	Общий анализ крови
Биохимический анализ крови, включая определение уровня глюкозы, электролитов, функциональные тесты печени и почек	Биохимический анализ крови, включая определение уровня билирубина, общего белка и его фракций, С-реактивного белка
	Определение газов крови
Посев крови на гемокультуру	–
Пульсоксиметрия; при тяжелом течении ВП и наличии бронхолегочных заболеваний – определение газового состава артериальной крови	–
Обследование на ВИЧ	–
–	Общий анализ мочи
–	IgA, G, M
–	ЭКГ
–	Исследование ФВД
При плевральном выпоте – торакоцентез с последующим исследованием полученного материала: форменные элементы крови, уровень белка, глюкозы, активность ЛДГ, рН; бактериоскопия мазков, окрашенных по Граму и Цилю – Нильсену, культуральное исследование	Дополнительные исследования: <ul style="list-style-type: none"> <li>• серологическое исследование</li> <li>• коагулограмма</li> <li>• тромбоэластограмма</li> <li>• обследование на ВИЧ</li> <li>• АСТ, АЛТ, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup></li> <li>• определение группы крови и резус-фактора</li> <li>• анализ плевральной жидкости</li> </ul>

торов риска неблагоприятного исхода ВП [1, 6, 8, 11] могут быть представлены в следующем обобщенном перечне факторов, ухудшающих течение и исходы ВП:

- ХОБЛ
- бронхоэктазы
- злокачественные новообразования\*
- сахарный диабет
- хроническая почечная недостаточность\*
- застойная сердечная недостаточность\*
- цирроз печени
- хронический алкоголизм
- наркомания
- истощение
- цереброваскулярные заболевания\*
- состояние после спленэктомии
- госпитализация в течение последнего года
- возраст старше 65 лет (50 лет\*).

При этом следует отметить, что звездочкой в данном перечне отмечены факторы риска неблагоприятного исхода ВП, представленные Исследовательской группой по изучению исходов заболевания у пациентов с ВП (PORT) [11].

В исследуемой группе умерших больных с ВП данные о сопутствующих заболеваниях были зафиксированы в документации СМП только в 3 случаях (сердечная недостаточность – у 2 пациентов, декомпенсация сахарного диабета – у 1). В то же время, очевидно, что врачи СМП не имеют возможности ознакомиться с амбулаторными картами пациентов для получения более полной информации

о факторах риска осложненного течения и неблагоприятного исхода ВП. В приемном и лечебных отделениях стационара сопутствующая патология была выявлена у 9 больных: токсическая поливисцеропатия – в 6 случаях, хроническая обструктивная болезнь легких – в 3, застойная сердечная недостаточность – в 2, сахарный диабет – в 1. По результатам аутопсии сопутствующая патология была выявлена у 14 умерших, при этом у 10 пациентов были найдены маркеры хронического алкоголизма (гепатит, жировой гепатоз), в 3 случаях – признаки перенесенного инфаркта миокарда.

Выявление пациентов с тяжелой или прогностически неблагоприятной ВП существенно влияет на тактику лечения [1, 10, 14, 15]. Отсутствие регламентации терапии, направленной на поддержание жизненных функций и устранение дыхательной недостаточности, является основным отличием национальных и международных рекомендаций, содержащих информацию о выборе только этиотропной терапии ВП, от МЭС (табл. 5). В свою очередь, в МЭС перечислено большое количество препаратов различных групп, при этом без указания показаний к их применению (тяжесть ВП, ведущий клинический синдром и т. п.). Этим можно объяснить применение при тяжелой ВП, как на этапе СМП, так и в стационаре препаратов, использование которых не только не обосновано, но и потенциально опасно для пациента. Так, в нашем исследовании на догоспитальном этапе пациенты получали такие препараты, как преднизолон и дексаметазон – в 4 случа-

Таблица 5. Рекомендации по лечению ВП

Международные рекомендации [6, 8]	Рекомендации ННПОСМП [1]	МЭС [2]
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Первая доза антибиотика</b> должна быть введена в первые 8 ч от начала заболевания</li> <li>• При нетяжелой ВП (легкой/средне-тяжелой): пациентам &lt;50 лет без сопутствующих заболеваний: макролиды, тетрациклины; пациентам &gt;50 лет или с сопутствующими заболеваниями: «респираторные» фторхинолоны</li> <li>• В качестве альтернативы: амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины II поколения</li> <li>• При тяжелой ВП: цефалоспорины III поколения; ингибиторозащищенный аминопенициллин + макролид; монотерапия «респираторными» фторхинолонами</li> </ul>	<p><b>Антибактериальная терапия на этапе СМП</b></p> <p>При нетяжелой ВП: klarитромицин или амоксициллин</p> <p>При тяжелой ВП: цефтриаксон или левофлоксацин, последующая госпитализация в стационар</p>	<p><b>Антибактериальная терапия</b> (препараты не указаны)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Иммунозаместительная терапия</li> <li>• Отхаркивающие и муколитики</li> <li>• НПВС по показаниям (препараты не указаны)</li> <li>• Кортикостероиды по показаниям</li> <li>• Бронхолитики</li> <li>• Дезинтоксикационная терапия</li> <li>• Гепарин, введение плазмы и растворов</li> <li>• Введение белковых препаратов</li> </ul>

ях, а также сульфокамфокаин, кордиамин, омнопон, трамадол, диазепам, димедрол, сульфат магния, фуросемид, калия хлорид, анальгин, дигоксин, витамины группы В, рибоксин, никотиновую кислоту, эуфиллин – по 1 случаю соответственно.

В отношении антибактериальной терапии наиболее существенные различия между МЭС, реальной клинической практикой и существующими национальными рекомендациями заключаются не столько в перечне антибиотиков выбора, сколько в сроках начала и определении режимов терапии в зависимости от тяжести и прогноза ВП (см. табл. 5). Следует отметить, что МЭС не требуют как можно более раннего начала антибактериальной терапии и преемственности между амбулаторной и последующей химиотерапией [2]. В то же время доказано, что введение антибиотиков при ВП позднее 8 ч от установления диагноза сопровождается достоверным увеличением числа летальных исходов [1, 16, 17]. В нашем исследовании на догоспитальном этапе ни одному больному с ВП антибиотиков не вводились. Необходимо отметить, что в соответствии с приказом МЗ РФ № 100 бригады СМП должны быть укомплектованы антибиотиками – левомицетином и стрептомицином сульфатом. В то же время эти антибактериальные препараты не соответствуют современным требованиям, в частности, стандартам лечения ВП [1].

В стационаре антибактериальная терапия проводилась всем 17 пациентам, однако во многих случаях выбор препаратов не соответствовал существующим национальным рекомендациям. В 4 случаях был назначен такой устаревший препарат как ампиокс (у 2 из них в виде монотерапии), который не показан в данной ситуации. В 5 случаях был назначен гентамицин, при этом у 2 пациентов в виде монотерапии. Хорошо известно, что в спектр активности гентамицина, как и других аминогликозидов, не входят пневмококки – основные возбудители ВП [9, 16]. Более того, аминогликозиды обладают низкой степенью проникновения в ткань легкого. Другими режимами антибактериальной терапии ВП в данном исследовании были ципрофлоксацин + метронидазол + ампициллин (6 случаев), монотерапия цефазолином (1 случай), цефотаксим + гентамицин (1 случай).

Таким образом, анализ лечебно-диагностической работы в данном исследовании позволяет сделать нижеследующие выводы.

- На догоспитальном этапе у пациентов с ВП не были выявлены патогномичные клинические симптомы ВП и сопутствующие заболевания, не проводилась оценка степени тяжести и риска неблагоприятного исхода ВП, не собирались данные о

предшествующем лечении, не назначалось адекватное лечение ВП. Несмотря на это, точность нозологической диагностики врачами СМП остается высокой, поэтому наиболее вероятной причиной отсутствия указанных данных является небрежность медицинских работников и непонимание важности тщательного оформления медицинской документации для обеспечения преемственности ведения больных с ВП на последующих этапах и в целом для дальнейшей судьбы больного.

- На стационарном этапе у больных с тяжелой ВП не выделялся ведущий клинический синдром, не проводилась оценка риска неблагоприятного исхода заболевания, не разрабатывалась рабочая концепция по диагностике. Тактика ведения и способы лечения выбирались эмпирически, без учета клинических данных и имеющихся международных и отечественных рекомендаций.

### Организационные мероприятия

В соответствии с российскими рекомендациями пациенты с неблагоприятным течением ВП, которые составляют около 20%, требуют обязательной госпитализации, в то время как больные с нетяжелым течением заболевания могут лечиться амбулаторно [15, 17]. **Стратификация пациентов** с ВП на основании особенностей клинического течения и имеющихся факторов риска неблагоприятного исхода представлена в рекомендациях ННПОСМП [1, 15].

I группа: **пациенты с нетяжелой ВП без сопутствующих заболеваний**. Наиболее часто возбудителем ВП у этой категории больных (как правило, курильщиков с большим стажем) являются пневмококки, микоплазмы, респираторные вирусы. Частота выделения в качестве возбудителя *Haemophilus influenzae* остается невысокой. Прогнозируемая летальность в этой группе составляет менее 1–5% [8, 10].

II группа: **пациенты, нуждающиеся в госпитализации в терапевтическое отделение стационара**. К ним относятся лица с сопутствующими сердечно-сосудистыми и/или бронхолегочными заболеваниями и/или другими факторами риска, нередко – обитатели домов престарелых [12–14]. Наиболее частыми возбудителями ВП у таких пациентов являются пневмококки, в том числе штаммы, резистентные к бензилпенициллину, макролидам, триметоприму/сульфаметоксазолу (так называемые антибиотикорезистентные пневмококки). В этой группе пациентов, особенно у лиц, находящихся в домах престарелых, ВП также могут вызывать грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* [8, 13]. Прогнозируемая летальность, как правило, не превышает 5%.



III группа: **пациенты с тяжелым течением пневмонии** (количество лейкоцитов  $<4 \times 10^9$ /л или  $>30 \times 10^9$ /л,  $\text{PaO}_2 <60$  мм рт. ст.,  $\text{PaCO}_2 >50$  мм рт. ст., креатинин крови  $>176,7$  мкмоль/л, гемоглобин  $<90$  г/л или гематокрит  $<30\%$ , рентгенологически подтвержденная мультилобарная инфильтрация и др.) и сопутствующей патологией [1, 14, 15]. Прогнозируемая летальность достигает 50%. Таким образом, эти пациенты требуют неотложной госпитализации в ОРИТ. Возбудителями ВП в этой группе являются пневмококки, *Legionella* spp., энтеробактерии, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, а также ассоциации микроорганизмов. У больных с бронхоэктазами, получающих системные глюкокортикоиды или антибиотики более 7 дней в течение последнего месяца, возбудителем пневмонии может быть *Pseudomonas aeruginosa*.

В нашем исследовании в 6 из 17 случаев пациенты были госпитализированы в ОРИТ, минуя приемное отделение, 7 больных – в приемное отделение с последующим переводом в ОРИТ, 4 – в приемное отделение с последующим переводом в терапевтическое отделение. Из 4 больных, направленных в терапевтическое отделение, одна пациентка была переведена в ОРИТ через 25 мин после поступления в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности. Другой пациент, который, по данным дежурного врача, находился в состоянии средней тяжести, умер в отделении через 6 ч. Третий пациент – мужчина, злоупотребляющий алкоголем, умер в отделении через 7 ч. Четвертый пациент – пожилой мужчина с двусторонней пневмонией умер в отделении через 2 ч.

В 4 случаях риск неблагоприятного исхода ВП был изначально недооценен. В ОРИТ, минуя приемное отделение, было госпитализировано менее половины больных. Таким образом, недооценка риска неблагоприятного исхода и осложнений ВП, а также недостаточно тщательное наблюдение, не позволившее выявить симптомы прогрессирования заболевания, привели к непрофильной госпитализации и соответственно неадекватному лечению одной трети больных.

### **Социально-демографические особенности пациентов с ВП**

Во многом этот раздел работы повторяет изложенное выше, поскольку его основной целью являлся поиск возможных причин снижения иммунологической реактивности и общей резистентности организма, связанных с социальными и демографическими особенностями пациентов. В этой группе факторов особое место занимают «социальные заболевания»: алкоголизм, наркомания и токсикоман-

ния, в том числе у людей без определенного места жительства, имеющих, как правило, ту или иную степень алиментарной дистрофии.

Оценка риска неблагоприятного исхода ВП должна уже на догоспитальном этапе включать основные демографические и конституциональные факторы, такие как возраст, семейное положение, курение и его стаж, пребывание в заключении, принадлежность к мигрантам, наличие психических заболеваний.

Важно, что в рассматриваемых нами случаях социально-демографические данные были описаны настолько скудно, что оказались практически недоступны анализу. Тем не менее важность регистрации социально-демографических данных и, по крайней мере, гласного обсуждения проблемы социальных заболеваний у больных с ВП может быть легко проиллюстрирована. Так, только в 1 случае из 17 хронический алкоголизм был зафиксирован в карте стационарного больного. В 6 случаях алкогольная поливисцеропатия нашла отражение только в посмертном диагнозе, в то время как, по данным аутопсии, хроническая алкогольная поливисцеропатия имелась у 10 пациентов.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что в случаях досуточных летальных исходов у больных с ВП врачебный осмотр на догоспитальном этапе был несовершенен. В сущности, не были выделены клинические симптомы ВП и сопутствующие заболевания, не была оценена тяжесть и факторы риска неблагоприятного исхода ВП, не собран анамнез и данные о предшествующем лечении, не проводилось адекватное лечение ВП. Кроме того, совпадение диагноза ВП на догоспитальном этапе и в стационаре в рассматриваемых случаях не вполне отражает общую ситуацию с нозологической диагностикой на этапе СМП. Проблеме несоблюдения принципов нозологической диагностики на догоспитальном этапе будут посвящены последующие публикации с анализом причин несовпадения диагноза СМП (пневмония) и данных аутопсии в случаях с досуточной летальностью.

В стационаре у столь тяжелого контингента больных также не были выполнены установки по оценке ведущего клинического синдрома и риска неблагоприятного исхода заболевания, не была сформулирована рабочая диагностическая концепция. Выбор тактики этиотропного лечения также не всегда соответствовал современным требованиям.

Таким образом, одной из важнейших причин досуточной летальности при ВП является недооценка риска неблагоприятного исхода и осложнений заболеваний, а также недостаточно активное наблюдение за состоянием больных, что не позволяет вы-

явить симптомы прогрессирования ВП или является причиной непрофильной госпитализации больных и их неадекватного лечения. И наконец, несоблюдение рекомендаций по выявлению социально-демографических факторов риска неблагоприятно-

го исхода ВП позволяет констатировать необходимость совершенствования знаний врачей СМП о современных принципах ведения больных на догоспитальном этапе.

## Литература

1. Прохорович Е.А., Вёрткин А.Л., Алексанян Л.А., Наумов А.В. Диагностика и лечение пневмонии на догоспитальном этапе. Неотложная терапия 2003; (1-2):32-40.
2. Комитет здравоохранения г. Москвы. Московские городские стандарты стационарной медицинской помощи для взрослого населения. М.; 1997.
3. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. Eur Respir J 1998; 11:986-91.
4. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Thorax 2001;56 (Suppl 4):1-64.
5. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;31:347-82.
6. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al.; American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1730-54.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Клинический микробиологический журнал 2003; 5:198-224.
8. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. Клинический микробиологический журнал 2001;3:355-70.
9. Mandell L.A. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and treatment. Chest 1995;108 (Suppl 2):35S-42S.
10. Fein A., Grossman R., Ost D., Farber B., Cassiere H. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections. Caddo: Professional Communications, Inc.; 1999.
11. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. N Engl J Med 1997;336:243-50.
12. Белоусов Ю.Б., Комарова В.П., Ефременкова О.В. Выбор антибактериальной терапии при лечении инфекций у лиц пожилого возраста. Антибиотики и химиотерапия 1998;43(10):19-23.
13. Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у пожилых: особенности этиологии, клинического течения и антибактериальной терапии. Русский медицинский журнал 1999;7:763-8.
14. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей. Пульмонология 1999;(2):6-9.
15. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Тяжелая внебольничная пневмония. Русский медицинский журнал 2001; 9:177-82.
16. Синопальников А.И., Сидоренко С.В. Внебольничная пневмония: стандарты эмпирической антибактериальной терапии. Антибиотики и химиотерапия 1999;44(5):22-8.
17. Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., и соавт. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: РМ-Вести; 1998.

УДК 615.33.035:616-089

## К вопросу о политике применения антибиотиков в хирургии

Н.В. Власова

Больница скорой медицинской помощи, Краснодар, Россия

В мае 2003 г. в Москве с большим успехом прошла Международная конференция «Хирургические инфекции: профилактика и лечение», которая была организована Международным обществом по химиотерапии (ISC) и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) в рамках проекта Disease Management Series (DMS). В последний день конференции участникам для обсуждения был представлен проект международного согласительного документа «Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003», вызвавший оживленную дискуссию по отдельным положениям этого очень важного для отечественного здравоохранения документа. Согласно планам редакционного комитета, проект подлежал модификации с учетом комментариев и предложений, высказанных во время обсуждения, а также замечаний и дополнений, поступивших после конференции от ведущих зарубежных и отечественных специалистов в области хирургии и инфекционных болезней и обществ, занимающихся данной проблемой. Более того, в усовершенствовании столь важного международного документа смогли принять участие все желающие, посетив форум на сайте [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru). Хотелось бы продолжить обсуждение этого проекта на страницах журнала КМАХ, редакция которого любезно предоставляет возможность высказать свою точку зрения (в настоящем номере журнала опубликован окончательный вариант документа «Политика применения антибиотиков в хирургии 2003», в который в том числе вошли комментарии автора этого письма – **прим. редакции**). В связи с этим остановлюсь на некоторых наиболее важных, на мой взгляд, вопросах:

- микробиологический контроль;
- пути введения антибиотиков;
- показания к назначению антибиотиков в абдоминальной хирургии;

- продолжительность антибактериальной терапии;
- причины неэффективности антимикробной терапии у хирургических пациентов.

### Микробиологический контроль

В разделе «Когда и как следует проводить микробиологическое исследование интраоперационного материала?» сказано следующее: «Необходимость проведения культурального исследования материала, полученного интраоперационно у пациентов с внебольничными хирургическими инфекциями, остается спорной». Возможно, имеет смысл разделить внебольничные инфекции в хирургии на интраабдоминальные (ИАИ) и другой локализации (например, инфекции кожи и мягких тканей).

В первом случае, т. е. при внебольничных интраабдоминальных инфекциях микробиологический контроль, конечно же, нецелесообразен. Ведущая роль в развитии перитонита принадлежит не вирулентности причинных микроорганизмов и состоянию макроорганизма, а нарушению целостности кишечной трубки. Что, скорее всего, выделит микробиолог у пациента с перитонитом? Ответ очевиден: внебольничный штамм *Escherichia coli* с предсказуемой в большинстве случаев чувствительностью к антибиотикам. Анаэробы же, в частности *Bacteroides fragilis*, большинство российских лабораторий не выделяют. Как повлияет этот результат на проводимую антибактериальную терапию? В лучшем случае – никак. В худшем случае – хирург проведет коррекцию в соответствии с результатами микробиологического исследования, к чему его постоянно призывают. Он может назначить монотерапию цефалоспорином II–III поколения без метронидазола. Можно привести, по меньшей мере, три аргумента против рутинного микробиологического исследования материала при внебольничных ИАИ.

- Возбудителями внебольничных ИАИ являются условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся частью нормальной микрофлоры кишечника, с хорошо предсказуемой чувствительностью к антибиотикам. Таким образом, культуральное исследование в большинстве случаев не несет новой информации.

- Рутинное микробиологическое исследование не отражает и не может отразить весь спектр возбудителей, так как анаэробы в подавляющем большинстве клинических лабораторий не выделяют. Это может ввести в заблуждение врача и потенциально привести к ошибкам. В то же время основная задача всех рекомендаций, в том числе и обсуждаемого проекта «Политики применения антибиотиков в хирургии, 2003» максимально застраховать и врача и пациента от вероятных ошибок.

- Проведение микробиологического исследования ведет к материальным затратам и в случае отсутствия целесообразности в его проведении отнимает время у сотрудников микробиологических лабораторий. Учитывая распространенность ИАИ, материальные затраты, по-видимому, могут быть очень значительными.

Что же касается внебольничных хирургических инфекций другой локализации, например инфекций кожи и мягких тканей, то здесь микробиологическое исследование должно проводиться обязательно, как культуральное, так и микроскопия окрашенных по Граму мазков.

При нозокомиальном перитоните, как и при других нозокомиальных инфекциях, проведение микробиологического исследования строго обязательно, с соблюдением при этом принципа «релаксация – посев», что очень правильно подчеркнуто в обсуждаемом документе.

В проекте четко и однозначно сформулировано: «Рутинное исследование на анаэробы является неоправданным мероприятием. Логическим обоснованием такого подхода является высокая стоимость метода, который требует наличия специального оборудования и материалов. Квалифицированный хирург должен предполагать наличие анаэробных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекции на основании данных о локализации процесса и вероятного источника инфекции». Данная формулировка не требует никаких комментариев.

### **Пути введения антибиотиков**

В разделе «Местное применение антибиотиков в хирургии» обсуждаемого документа говорится: «При местном использовании антибиотиков следует соблюдать следующие принципы: 1) не применять местно в ране или брюшной полости (!) анти-

биотики, которые в данной ситуации не были бы показаны и для системного применения...» Хочу предложить однозначно и категорично не рекомендовать введение антибиотиков в брюшную полость, не делая никаких исключений. Тем более что в предыдущем разделе «Пути введения антибиотиков» уже имеется отличная фраза: «Другие пути введения антибиотиков являются неадекватными, в связи с чем не должны применяться на практике». Более того, было бы целесообразно уточнить, какие «другие пути», так как хирурги и реаниматологи нередко применяют «экзотические» пути введения лекарственных препаратов, в том числе и антибиотиков. Примерами могут быть эндолимфатический, внутриартериальный, внутрибрюшинный, эндотрахеальный и эндобронхиальный пути введения. Встречаются даже такие «экстремальные» способы введения антибиотиков, как инъекции антибиотика в парабронхиальные лимфоузлы с помощью фибробронхоскопа.

Учитывая такие особенности мышления некоторых «специалистов», очень хочется оградить наших пациентов от столь неразумного использования антибиотиков, что, по-видимому, будет не так-то просто, поскольку на протяжении многих лет со студенческой скамьи врачам внушалась порочная идея о необходимости «доставки антибиотика к очагу инфекции». Напротив, следует пропагандировать хирургам и реаниматологам мысль, что организм сам доставит антибиотик в очаг инфекции с кровью, главное, чтобы адекватный антибиотик в адекватной дозе и через строго определенный интервал попал в организм. Абдоминальные хирурги очень боятся развития спаек, в то же время нужно помнить, что многие антибиотики обладают местным раздражающим действием и при внутрибрюшинном введении могут способствовать образованию спаек. В некоторых стационарах России популярно эндотрахеальное и эндобронхиальное введение антибиотиков при пневмонии, однако многие антибиотики раздражают слизистую трахеобронхиального дерева и могут провоцировать бронхоспазм.

Также хотелось бы несколько изменить формулировку принципа, изложенного в разделе «Местное применение антибиотиков в хирургии»: «1) не применять местно в ране или брюшной полости антибиотиков, которые в данной ситуации не были бы показаны и для системного применения...». Напротив, если уж и применять антибиотик местно (например, при ожогах), то только такой, который не может применяться системно, например, мупироцин, или сульфадиазин серебра, чтобы не способствовать росту резистентности к системным антибиотикам. Мне кажется, что следует применить

прямо противоположный принцип, который четко и лаконично записан в обсуждаемом документе в разделе «Основные принципы антибактериальной терапии»: «...системный антибиотик не должен применяться местно». Во избежание противоречий намеренно следует договориться не применять в стационаре местно антибиотики, используемые для системного применения. В таком случае выбор антибиотиков для местного применения получится крайне ограниченным. Кроме вышеперечисленных мупироцина и сульфадиазина серебра, остаются полимиксин, который, к сожалению, исчез с российского рынка, и грамицидин С, информация о котором крайне ограничена.

Таким образом, антибиотики в хирургии должны применяться только внутривенно, внутримышечно, внутрь и только в исключительных случаях – местно (например, при ожогах). Другие пути введения не должны применяться по нижеследующим причинам.

1. Не позволяют создать достаточных тканевых концентраций в очаге инфекции.

2. Многие антибиотики обладают выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки, в связи с чем при ингаляционном, эндотрахеальном и эндобронхиальном введении они способны вызывать бронхоспазм.

3. Большой подвергается дополнительному риску в связи с излишней инвазивностью при внутриартериальном, внутриаортальном, эндолимфатическом и других «нетрадиционных» путях введения препаратов.

4. Некоторые антибиотики хорошо всасываются через раневую поверхность и слизистые и при определенных условиях могут вызывать системные токсические реакции (аминогликозиды являются наиболее типичным примером).

5. Применение антибиотиков местно связано с повышенным риском развития нежелательных реакций в месте применения.

6. Частое местное использование антибиотиков ведет к росту резистентности микроорганизмов.

### **Показания к назначению антибиотиков**

В обсуждаемом документе применительно к абдоминальной хирургии читаем: «... считается адекватным назначение антибиотиков в течение не более 24 ч у многих пациентов с травматическими и ятрогенными перфорациями кишечника (перфорации толстой кишки во время эндоскопического исследования или случайное вскрытие просвета тонкой кишки во время операции), а также у пациентов с гастродуоденальными перфорациями, оперированными в экстренном и неотложном порядке».

В этой фразе не указаны сроки от момента перфорации до начала операции. А они различны: при перфорации язвы желудка или двенадцатиперстной кишки это до 24 ч, а при перфорации кишечника – до 12 ч. Видимо следует ориентироваться на рекомендации Североамериканского общества по хирургическим инфекциям (SIS) 2002 г., где четко указаны заболевания, при которых пациент не нуждается в антибиотикотерапии, а только в периоперационной антибиотикопрофилактике, которая должна начинаться с внутривенного введения антибиотика до разреза и продолжаться до 24 ч. Это:

– острый, в том числе гангренозный, аппендицит без перфорации;

– острый, в том числе гангренозный, холецистит без перфорации;

– перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки в первые 24 ч после перфорации;

– перфорация тонкой кишки травматическая и ятрогенная в первые 12 ч;

– трансмуральный некроз кишки вследствие окклюзии сосудов брыжейки без перфорации и при отсутствии перитонита.

Перфорации желудка и двенадцатиперстной кишки, оперированные в сроки более 24 ч от момента перфорации, а также перфорации кишечника, оперированные в сроки более 12 ч, требуют антибактериальной терапии. Если невозможно точно установить время заболевания (черепно-мозговая травма, алкогольное опьянение), то хирург ориентируется на данные, полученные при интраоперационной ревизии. Обнаружение во время операции гнойной или инфицированной перитонеальной жидкости диктует необходимость антимикробной терапии, независимо от предполагаемых сроков перфорации.

### **Продолжительность антибактериальной терапии**

В обсуждаемом документе читаем: «В настоящее время имеется много доказательств того, что короткие курсы антибиотиков, назначенные в адекватных дозах, по меньшей мере, так же эффективны, как ранее широко практиковавшаяся длительная (7–14 дней) антибактериальная терапия. Более того, короткие курсы антибиотиков снижают стоимость лечения и уменьшают риск развития нежелательных реакций. Уменьшение длительности антимикробной терапии также сводит к минимуму продолжительность воздействия антибиотиков на бактерии и, таким образом, снижают селективное давление, являющееся одним из факторов, способствующих развитию антибиотикорезистентности». Раздел «Длительность антибактериальной терапии» в обсуждаемом документе написан исключи-

тельно удачно, четко и аргументировано. Возникает вопрос: почему же в России до сих пор многие пациенты хирургических стационаров получают антибиотики вплоть до момента выписки? Вероятно, одной из причин этого является неадекватная стартовая терапия, например ампиоксом или ампициллином, к которому даже внебольничная *E. coli* уже давно приобрела резистентность (по данным многоцентрового исследования NPRS, уже в 1997 г. в России резистентность кишечной палочки к ампициллину составляла 33%). По данным фармакоэпидемиологического исследования, проведенного В.А. Рудновым и соавт., только 21% больных с хирургическим сепсисом получали антибактериальную терапию в соответствии с международными и национальными рекомендациями. Неэффективная стартовая терапия воспитывает у врачей чувство неуверенности в себе и желание подстраховаться на всякий случай удлинением сроков лечения. Именно поэтому врачам так необходимы авторитетные и четкие рекомендации.

Ссылки многих врачей на недостаточное финансирование здравоохранения конечно же справедливы, но проблема заключается не только в этом. Например, Краснодарская больница скорой медицинской помощи финансируется как обычная муниципальная больница. Однако внедрение антибиотикопрофилактики, исключение из формулярного списка препаратов с недоказанной эффективностью и сокращение сроков антибактериальной терапии позволили рационально перераспределять средства и выполнять вышеизложенные протоколы антимикробной терапии.

Необходимо исповедовать принцип: **короткие курсы эффективными антибиотиками в адекватных дозах**. Основное условие эффективности лечения – адекватная хирургическая санация, однако если выполнить ее невозможно, то антибактериальную терапию приходится проводить длительно. Это положение очень правильно отражено в документе: «Увеличение продолжительности курса антибактериальной терапии оправдано только у некоторых пациентов, у которых не удается достичь адекватного контроля над очагом инфекции».

### **Причины неэффективности антимикробной терапии**

В обсуждаемом документе читаем: «Антибактериальная терапия хирургических инфекций без адекватного хирургического вмешательства не может быть эффективной». Очень правильная и четко сформулированная мысль. Хирургические инфек-

ции принципиально отличаются от инфекций других локализаций тем, что успех терапии зависит от адекватности санации очага.

В общем, причины неэффективности терапии у хирургических пациентов можно разделить на 2 группы:

- **хирургические** – это неадекватное дренирование очага или появление нового очага инфекции (межкишечные абсцессы, инфицирование забрюшинной клетчатки, эмпиема плевры, пневмония и т. п.). В этом случае следует придерживаться следующего алгоритма по выявлению причин ухудшения состояния пациента: ревизия раны, проверка адекватности дренирования (дислокация дренажа, обструкция дренажа, неисправность вакуумной системы), рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов, фистулография, компьютерная томография, диагностическая лапароскопия и, по возможности, – санация выявленного при этом очага, вплоть до повторного оперативного вмешательства;

- **микробиологические** – неудачный выбор антибиотика для стартовой терапии, неадекватные дозы, развитие антибиотикорезистентности в процессе лечения и др.

В обсуждаемом документе есть ключевая фраза «...сохранение клинических признаков инфекции ... является показанием для проведения дополнительного диагностического поиска очага инфекции, а не для пролонгирования антимикробной терапии». При внебольничных ИАИ антибактериальная терапия, назначаемая в соответствии с протоколами, является высокоэффективной, причины ухудшения состояния пациентов, как правило, хирургические. При нозокомиальных инфекциях, наоборот, наиболее остро встают проблемы резистентности микроорганизмов к антибиотикам в качестве возможной причины неадекватной терапии, которые могут одновременно наслаиваться на хирургические проблемы.

Одной из причин неадекватности антибактериальной терапии может быть позднее назначение антибиотиков. У крайне тяжелых больных терапия должна проводиться в режиме деэскалации, для практического осуществления которой необходимо в отделении реанимации или в приемном покое создавать резерв антибиотиков, который будет доступен круглосуточно.

В заключение хотелось бы выразить благодарность авторам «Политики применения антибиотиков в хирургии, 2003» – стратегического документа, так необходимого отечественному здравоохранению.

## Перечень статей, опубликованных в 5-м томе 2003 г.

### Болезни и возбудители

*Аковбян В.А., Масюкова С.А., Владимирова Е.В., Зудин А.Б., Покровская С.Б.* – Генитальный герпес: современные проблемы и пути их решения – 1,4

*Боронина Л.Г., Кукушкина М.П., Крутова К.В., Блинова С.М.* – Род *Chryseobacterium* (Flavobacterium): клиническое значение, идентификация, чувствительность к антибиотикам – 3,243

*Деллинджер Э.П.* – Инфекционные осложнения панкреатита – 2,108

*Карпова Т.И., Фирсова Т.Е., Родина Л.В., Котляров В.М., Тартаковский И.С., Ермолаева С.А.* – Типирование *Listeria monocytogenes* на основе полиморфизма генов факторов патогенности – 3,251

*Синопальников А.И., Воробьев А.В., Белоцерковская Ю.Г., Андреева И.В.* – Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, SARS) – 3,225

*Страчунский Л.С., Галкин Д.В., Козлов Р.С., исследовательская группа ИРИС* – Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования «ИРИС» – 4,318

*Файл Т.* – Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей (Лекция) – 2,119

*Ценева Г.Я., Курова Н.Н.* – Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика коклюша – 4,329

### Фармакоэпидемиология

*Петров В.И., Ершов Г.В., Ковалева Ю.С., Бочкарев Д.Н., Чернавин А.В., Алексеева Я.Г.* – Особенности периоперационного применения антимикробных средств в гинекологической практике: результаты фармакоэпидемиологического исследования – 3,285

### Антимикробные препараты

*Березняков И.Г.* – Карбапенемы: мифы и действительность – 2,126

*Климко Н.Н., Веселов А.В.* – Новые препараты для лечения инвазивных микозов – 4,342

*Колбин А.С., Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Любименко В.А., Карпов О.И., Климко Н.Н.* – Профилактическое и эмпирическое использование антифунгальных препаратов у новорожденных – 4,354

*Кравченко А.В., Рафальский В.В.* – Антитретровирусные препараты – 4,360

*Руднов В.А., Ложкин С.Н., Галеев Ф.С., Заболотских И.Б., Кон Е.М., Неймарк М.И., Челюк М.И., Голубцов В.В., Мартыненко В.А., Елизарьев А.Ю., Меркулов А.И., Николенко А.В., Антонов Ю.А., Федотова Ю.М., Кикомбан И.В., Калашикова Ю.С., Смычков В.И.* – Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии – 2,144

*Салливан А., Норд К.* – Место пробиотиков в терапии инфекций желудочно-кишечного тракта у человека – 3,275

*Страчунский Л.С., Веселов А.В., Кречиков В.А.* – Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии – 1,19

*Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Эйдельштейн М.В., Стецюк О.У., Рябкова Е.Л., Андреева А.С., исследовательская группа РОСНЕТ* – Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекций в России – 3,259

### Коротко о новом

Амоксиклав®2Х – новая пероральная форма амоксициллина/клавуланата – 3,293

Каспофунгин – первый противогрибковый препарат из группы эхинокандинов – 1,32

### Антибиотикорезистентность

*Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецюк О.У., Андреева А.С., Щебников А.Г., исследовательская группа РОСНЕТ* – Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России – 1,35

**Методические рекомендации**

Политика применения антибиотиков в хирургии, 2003 – 4,302

Клясова Г.А. – Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией (По материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней) – 1,47

Манграм А.Дж., Хоран Т.К., Пирсон М.Л., Сильвер Л.К., Джарвис В.Р. – Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства (Руководство НИСРАС) – 1,74

**Методические рекомендации для клиницистов**

Ефименко Н.А., Базаров А.С. – Антимикробная терапия интраабдоминальных инфекций (По материалам рекомендаций Североамериканского общества по хирургическим инфекциям) – 2,153

Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Каманин Е.И., Тарасов А.А., Отвагин И.В., Крюков А.И., Богомильский М.Р. – Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита – 2,167

**Методические рекомендации для микробиологов**

Сехин С.В., Вознесенский Д.Л., Васильев М.М., Кубанов А.А. – Определение чувствительности гонококков к антибактериальным препаратам – 2,175

**Клинические рекомендации**

Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А. – Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей) – 3,198

**Опыт работы**

Вёрткин А.Л., Наумов А.В., Вовк Е.И., Александрия Л.А., Вёрткина Н.В., Аринина Е.Н. – Досуточная летальность в стационаре при внебольничной пневмонии – 4,380

Власова Н.В., Мултых И.Г., Гречишкин А.И. – Опыт создания протоколов антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре – 2,183

**Корреспонденция**

Власова Н.В. – К вопросу о политике применения антибиотиков в хирургии – 4,389

**Информация**

Краткие правила для авторов – 1,102; 2,192; 3,296; 4,396

Перечень статей, опубликованных в 5-м томе 2003 г. – 4,393

Список авторов – 4,394

**Список авторов**

Аасен А.	4,302	Березняков И.Г.	2,126	Веселов А.В.	1,19; 4,342
Аковбян В.А.	1,4	Бирюков В.В.	1,35; 3,259	Владимирова Е.В.	1,4
Александрова И.А.	1,35; 3,259	Блатун Л.А.	4,318	Власова Н.В.	2,183;
Александрия Л.А.	4,380	Блинова С.М.	3,243		4,318;
Алексеева Я.Г.	3,285	Богомильский М.Р.	2,167		4,389
Андреева А.С.	1,35; 4,318	Богомолова Н.С.	1,35; 3,259	Вовк Е.И.	4,380
Андреева И.В.	3,225	Большаков Л.В.	1,35; 3,259	Вознесенский Д.Л.	2,175
Антонов Ю.А.	2,144	Боронина Л.Г.	1,35; 3,243;	Воробьев А.В.	3,225
Аринина Е.Н.	4,380		3,259		
Афиногенов Г.Е.	1,35; 3,259	Бочкарев Д.Н.	3,285;	Галеев Ф.С.	2,144
Ахметова Л.И.	1,35; 3,259		4,318	Галеева О.П.	1,35; 3,259;
		Васильев М.М.	2,175		4,318
Базаров А.С.	2,153	Вёрткин А.Л.	4,380	Галкин Д.В.	4,318
Белоцерковская Ю.Г.	3,225	Вёрткина Н.В.	4,380	Гарбино Дж.	4,302



Гельфанд Б.Р.	4,302; 4,318	Крюков А.И.	2,167	Сехин С.В.	2,175
Гельфанд Е.Б.	4,318	Кубанов А.А.	2,175	Сильвер Л.К.	1,74
Геруланос С.	4,302	Кукушкина М.П.	3,243	Синопальников А.И.	3,198; 3,225
Голубцов В.В.	2,144	Курова Н.Н.	4,329	Смоленов И.В.	4,318
Гречишкин А.И.	2,183	Лебедева И.К.	4,318	Смычков В.И.	2,144
Гудкова Л.В.	1,35; 3,259	Лобзин Ю.В.	4,318	Стецюк О.У.	1,35; 2,167; 3,259
Деллинджер Э.П.	2,108	Ложкин С.Н.	2,144	Страчунский Л.С.	1,19; 1,35; 2,167; 3,198;
Дёмин А.А.	4,318	Любищенко В.А.	4,354		3,259; 4,318
Денисова О.И.	4,318	Манграм А.Дж.	1,74	Суборова Т.Н.	1,35; 3,259; 4,318
Джарвис В.Р.	1,74	Мануйлов А.М.	4,318		
Джиамареллоу Х.	4,302	Мартыненко В.А.	2,144	Тарасов А.А.	2,167
Елизарьев А.Ю.	2,144	Марусина Н.Е.	1,35; 3,259	Тарабан В.К.	1,35; 3,259
Ермолаева С.А.	3,251	Масюкова С.А.	1,4	Тартаковский И.С.	3,251
Ершов Г.В.	3,285	Меркулов А.И.	2,144	Тихонов Ю.Г.	1,35; 3,259
Ефименко Н.А.	2,153	Минненгалиев М.М.	4,318	Файл Т.	2,119
Ефимова И.С.	4,318	Монтраверс Ф.	4,302	Федотова Ю.М.	2,144
Заболотских И.Б.	2,144	Мултых И.Г.	1,35; 2,183; 3,259	Фирсова Т.Е.	3,251
Здзитовецкий Д.Э.	3,259	Мухин А.С.	4,318	Хасанова С.Г.	1,35; 3,259
Зудин А.Б.	1,4	Наумов А.В.	4,380	Хоран Т.К.	1,74
Иванов Д.О.	4,354	Неймарк М.И.	2,144	Ценева Г.Я.	4,329
Иванова С.Ф.	1,35; 3,259	Николенко А.В.	2,144	Челюк М.И.	2,144
Ильина В.Н.	1,35; 3,259; 4,318	Новомлинский В.В.	4,318	Чернавин А.В.	3,285
Калашникова Ю.С.	2,144	Норд К.	3,275	Чучалин А.Г.,	3,198
Каманин Е.И.	2,167	Отвагин И.В.	2,167	Шабалов Н.П.	4,354
Карпов О.И.	4,354	Перьянова О.В.	1,35; 3,259	Шляпников С.А.	4,318
Карпова Т.И.	3,251	Петров В.И.	3,285	Щебников А.Г.	1,35
Карпухина Л.Н.	1,35; 3,259	Пирсон М.Л.	1,74	Щегинин Е.В.	1,35; 3,259
Кикомбан И.В.	2,144	Покровская С.Б.	1,4	Эйдельштейн И.А.	4,318
Климко Н.Н.	4,302; 4,342; 4,354	Рафальский В.В.	4,360	Эйдельштейн М.В.	3,259; 4,318
Клясова Г.А.	1,47	Рачина С.А.	3,198	Яковлев В.П.	4,318
Ковалева Ю.С.	3,285	Решедько Г.К.	1,35; 3,259	Яковлев С.В.,	3,198;
Козлов Р.С.	3,198; 4,318	Ритчик Л.А.	1,35; 3,259		4,318
Колбин А.С.	4,354	Родина Л.В.	3,251	Якусевич В.В.	4,318
Кон Е.М.	2,144	Родлоф А.	4,302	Якушин С.Б.	4,302
Котляров В.М.	3,251	Розанова С.М.	1,35; 3,259; 4,318	Янов Ю.К.	2,167
Кравченко А.В.	4,360	Ромашов О.М.	4,318		
Кречиков В.А.	1,19	Руднов В.А.	2,144; 4,318		
Кречикова О.И.	1,35; 3,259; 4,318	Рябкова Е.Л.	3,259		
Крутова К.В.	3,243	Рязанцев С.В.	2,167		
		Салливан А.	3,275		

## Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте [www.m-vesti.ru](http://www.m-vesti.ru))

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала

«Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»

или (предпочтительно) по электронной почте на адрес [cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

### Требования к представляемым рукописям

#### Краткое изложение технических требований:

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

#### Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи;
- 2) фамилию и инициалы каждого автора с указанием учреждения;
- 3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

#### Вторая страница

Вторая страница должна содер-

жать резюме (объемом не более 250 слов).

Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

#### Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований на человеке, укажите, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

#### Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений  $p$ , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите

детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

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

#### Список литературы

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

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

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

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

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

## Статьи в журналах

### 1. Стандартная журнальная статья

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

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

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

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

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

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

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

4. Статья написана не на английском языке

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

Отечественные статьи указываются на русском языке.

### 5. Том с приложением

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

### 6. Номер с приложением

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

### 7. Том, разделенный на части

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

### 8. Номер, разделенный на части

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

9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

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

10. Журнал без деления на тома или номера

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

11. Нумерация страниц римскими цифрами

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

12. Тип статьи, указываемый при необходимости

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

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

13. Статья, содержащая опровержение

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

14. Статья с опубликованным впоследствии опровержением

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

15. Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток

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

## Книги и другие монографии

16. Физические лица в качестве авторов

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

17. Редакторы, составители в качестве авторов

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

18. Организация в качестве автора и издателя

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

19. Глава в книге

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

20. Материалы конференции

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

21. Доклад на конференции

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

22. Научный или технический отчет

Изданный финансирующей организацией:

Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US),

Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

#### 23. Диссертация

Kaplan S.J. Posthospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

#### 24. Патент

Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; No-voste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

### Другие опубликованные материалы

#### 25. Газетная статья

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

#### 26. Аудио- и видеоматериалы

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

#### 27. Юридические материалы

Публичное право:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Законопроект:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Кодекс Федеральных правил:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.25.7 (1995).

Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on

Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

#### 28. Карта

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

#### 29. Библия

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

#### 30. Словари и аналогичные издания

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

#### 31. Классическая литература

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

### Неопубликованные материалы

#### 32. В печати

Примечание: вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу», так как не все статьи будут напечатаны.

Leshner A.I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

### Электронные материалы

#### 33. Журнальная статья в электронном формате

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

#### 34. Монография в электронном формате

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA

Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### 35. Компьютерный файл

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

### Таблицы и рисунки

Печатайте каждую таблицу/рисунок на отдельном листе.

Все таблицы/рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы в порядке первого упоминания в тексте. Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы/рисунка.

Убедитесь, что все таблицы/рисунки упомянуты в тексте.

Если Вы используете данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, получите на это разрешение и полностью приведите источник.

### Единицы измерения

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

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

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

### Сокращения и символы

Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Не применяйте сокращения в названии статьи и в резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения).