

Н.В. Белобородова, Т.В. Черненькая, М.Б. Богданов

АЛГОРИТМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ в эпоху антибиотикорезистентности

*Издание третье, переработанное
и дополненное*



Медицинское информационное агентство
Москва
2019

УДК 615.33
ББК 53.52
Б43

Авторы

Белобородова Наталья Владимировна – доктор мед. наук, профессор,
Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии
Черенькая Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского
Богданов Михаил Борисович – канд. мед. наук, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Научные редакторы 1-го и 2-го изданий

Фомина Иясса Петровна – профессор
Гельфанд Борис Романович – академик РАН, профессор

Белобородова, Н.В.

Б43 Алгоритмы антибиотикотерапии в эпоху антибиотикорезистентности / Н.В. Белобородова, Т.В. Черенькая, М.Б. Богданов. – Изд. 3-е, перераб. и доп. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. – 360 с.

ISBN 978-5-907098-26-8

Руководство содержит практические рекомендации о выборе рациональной антибиотикотерапии гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений с применением алгоритмов. Предложены алгоритмы антибиотикотерапии, построенные на основе знаний о потенциальных возбудителях инфекционного процесса той или иной локализации. Рекомендации разработаны для лечения различных нозологических форм инфекций.

Опыт показывает, что алгоритмы антибиотикотерапии наиболее востребованы и эффективны при затяжном или осложненном течении инфекций, так как учитывают «антибактериальный анамнез» пациента и пробелы в антимикробном спектре предшествующих антибиотиков. Имеется детальное разъяснение для каждого предложенного алгоритма в зависимости от клинических ситуаций. Все алгоритмы оптимизированы для достижения трех целей – клинической эффективности, экономической целесообразности и контроля резистентности к антибиотикам.

Третье издание руководства существенно переработано с учетом современных «проблемных» возбудителей, дополнено сведениями о новых антибактериальных препаратах, разделами о сенсисе, псевдомембранозном колите, об особенностях антибиотикотерапии в неонатологии и др. В доступной форме приведены подробные сведения о бактериях-возбудителях, о преимуществах и нежелательных эффектах антибиотиков, даны советы по интерпретации результатов микробиологических исследований.

Руководство приобретает особую значимость в современных условиях катастрофического снижения чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам.

Для практических врачей всех специальностей, клинических фармакологов, клинических микробиологов, студентов медицинских вузов.

УДК 615.33

ББК 53.52

ISBN 978-5-907098-26-8

© Белобородова Н.В., Черенькая Т.В., Богданов М.Б., 2019

© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2019

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к третьему изданию.....	8
Предисловие ко второму изданию.....	10
Предисловие к первому изданию	13
Список аббревиатур.....	16
Введение	18
Часть I. Микробы и антибиотики.....	25
Глава 1. Основные возбудители инфекционно-воспалительных процессов.....	27
1.1. Грамположительные возбудители	27
1.2. Грамотрицательные возбудители.....	33
1.3. Анаэробы, грибы, внутриклеточные возбудители	40
Глава 2. Что необходимо учитывать при выборе антибиотика	46
Глава 3. Основные классификации антибиотиков	54
Глава 4. Бета-лактамы.....	66
4.1. Устойчивость к бета-лактамам.....	66
4.2. Незащищенные и защищенные пенициллины.....	74

4.3. Цефалоспорины и карбапенемы.....	81
4.3.1. Цефалоспорины	81
4.3.2. Карбапенемы.....	95
4.4. Практические советы по выбору антибиотиков	98
Глава 5. Антибиотики, не относящиеся к бета-лактамам	102
5.1. Аминогликозиды.....	102
5.2. Фторхинолоны	106
5.3. Гликопептиды, оксазолидиноны, липопептиды, липогликопептиды	111
5.4. Глицилциклины.....	116
5.5. Рифампицин	118
5.6. Макролиды.....	118
5.7. Линкозамиды	120
5.8. Тетрациклины	121
5.9. Левомецетины	121
5.10. Сульфаниламиды	122
5.11. Полимиксины	123
5.12. Фосфомицин	124
5.13. Показания к применению антибиотиков	124
Глава 6. Новые антибиотики	129
Глава 7. Нежелательные эффекты при использовании антибиотиков	135
Глава 8. Принципы рациональной антибиотикотерапии и алгоритм назначения антибиотиков	141
Глава 9. Предположение о вероятном возбудителе	146
9.1. Предсказание возбудителей у больных, не получавших антибиотики	147
9.2. Предсказание возбудителей у больных, получавших антибиотики.....	152
9.3. Антибиотикотерапия как средство дифференциальной диагностики	163
Часть II. Алгоритмы антибиотикотерапии	169
Глава 10. Построение алгоритмов антибиотикотерапии	171
10.1. Нозологические формы и показания к антибиотикотерапии.....	171
10.2. Стартовые схемы антибиотикотерапии и схемы продолжения	172
10.3. Альтернативные антибиотики. Какой выбрать?.....	174

Глава 11. Алгоритм антибиотикотерапии септического процесса и универсальная схема смены антибиотиков	178
Глава 12. Алгоритмы антибиотикотерапии внебольничной пневмонии	184
12.1. Крупозная пневмония	184
12.2. Внебольничная, или «домашняя», пневмония	185
Глава 13. Особенности антибиотикотерапии пневмоний у пациентов групп риска и осложненных пневмоний	194
13.1. Пневмония при хронической обструктивной болезни легких и у пожилых пациентов	194
13.2. Пневмония при сахарном диабете	196
13.3. Пневмония при агранулоцитозе	197
13.4. Деструктивные процессы в легких	199
13.5. Деструктивная пневмония	200
13.6. Абсцесс легких и эмпиемы плевры	202
Глава 14. Особенности антибиотикотерапии пневмоний на фоне оперативных вмешательств	204
14.1. Принципы лечения послеоперационной пневмонии	204
14.2. Антибиотикотерапия пневмонии в отделении абдоминальной хирургии	206
14.3. Антибиотикотерапия пневмонии в отделении урологии	207
14.3.1. Пневмония на фоне пиелонефрита или мочекаменной болезни	207
14.3.2. Пневмония у больных с мочевыми катетерами	209
14.3.3. Пневмония на фоне урологических реконструктивных операций	210
14.4. Антибиотикотерапия пневмонии в отделении сосудистой хирургии	211
14.5. Антибиотикотерапия пневмонии в отделении гнойной хирургии	212
Глава 15. Госпитальная, или нозокомиальная, пневмония	215
Глава 16. Алгоритмы антибиотикотерапии бронхитов	220
16.1. Острый бронхит	220
16.2. Обострения хронических бронхитов	222

Глава 17. Алгоритмы антибиотикотерапии в отделении гнойной хирургии	224
17.1. Стрептодермии, рожистые воспаления.....	224
17.2. Фурункулез, флегмоны, маститы, постинъекционные абсцессы.....	225
17.3. Остеомielиты.....	226
17.4. Парапроктиты, параректальные абсцессы, свищи аноректальной области	229
17.5. «Диабетическая стопа»	230
Глава 18. Алгоритмы антибиотикотерапии в отделении абдоминальной хирургии	232
18.1. Локальные перитониты	234
18.2. Генерализованный перитонит	238
18.3. Перфорация желудка и двенадцатиперстной кишки.....	238
18.4. Острый панкреатит.....	239
Глава 19. Алгоритмы антибиотикотерапии в отделении урологии	241
Глава 20. Алгоритмы антибиотикотерапии в отделении гинекологии	246
20.1. Обострение хронического аднексита, бартолинит, дисфункциональные кровотечения.....	246
20.2. Острый аднексит, пельвиоперитонит, нагноение миомы.....	248
20.3. Постабортные эндометриты.....	250
Часть III. О самом проблемном.....	253
Глава 21. Сепсис	255
21.1. Актуальность проблемы и критерии сепсиса	255
21.2. Сепсис и микробная нагрузка. Выявление сепсиса среди пациентов в отделениях реаниматологии. Новые стратегии лечения	262
21.3. О ведущей причине смерти при сепсисе. Поиск новых концепций	267
Глава 22. Псевдомембранозный колит: этиология, симптоматика, диагностика, лечение и профилактика	273

Глава 23. Антибиотикотерапия у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких	287
23.1. Своевременное назначение адекватной антибиотикотерапии	287
23.2. Алгоритм, разработанный на основе современных биомаркеров.....	289
Глава 24. Микробные биопленки.....	303
24.1. Общее понятие. Инфекции, вызываемые биопленками.....	303
24.2. Механизм формирования биопленок.....	313
24.3. Механизмы функционирования биопленок	322
24.4. Стратегии преодоления резистентности и борьбы с биопленками.....	331
Литература	335
Предметный указатель.....	356

ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ

Авторы с удовольствием приводят неизменными тексты предисловий к первому и второму изданию «Алгоритмов». И текст этих предисловий, и люди, их создавшие, — это уже история, она нам дорога, да и все написанное по-прежнему актуально.

Почему сегодня потребовалось третье издание? Прежде всего к нам стали поступать бесчисленное множество обращений врачей, нуждающихся в «Алгоритмах», но столкнувшихся с отсутствием этой книги в продаже. Плюс глубокое понимание авторами, что просто переиздать новым тиражом предыдущий вариант книги нельзя. Не случайно антибиотики называют единственной группой лекарственных препаратов, эффективность которых очень быстро меняется со временем. Ведь мишенью любого антибиотика является не эукариотическая клетка организма человека, достаточно хорошо изученная тем же человеком, а бактериальная клетка — прокариот, значительно более древний в онтогенезе и, как оказалось, значительно менее предсказуемый в своих реакциях на антибактериальное воздействие. Соответственно, за считанные годы появились новые механизмы резистентности к антибиотикам, новые лидирующие возбудители госпитальных инфекций и сепсиса, новые антибиотики.

Третье издание серьезно изменено. Прежде всего пересмотрены стартовые режимы при ряде нозологий, проведен критический анализ и даны рекомендации по использованию антибиотиков самого широкого спектра (карбапенемов) и новых препаратов, только что зарегистрированных для клинического применения. Введен новый раздел о недоношенных детях, нуждающихся с момента рождения в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), где алгоритм антибиотикотерапии строится на основе самых современных биомаркеров. Третье издание дополнено новыми «проблемными» темами — о новых концепциях сепсиса, о псевдомембранозном колите, о микробных биопленках.

Таким образом, новое издание выходит существенно переработанным и дополненным.

Настоящая монография представляет собой развитие книги «Алгоритмы антибиотикотерапии», вышедшей в 2000 г. Включение новых медицинских и социально-организационных данных привело к тому, что материал вынужденно стал более объемным и сложным. Вот основные факторы, диктующие изменения.

- *Первый* из них — новые сведения о β -лактамазах. Фактически требуется пересмотр рекомендаций по клиническому использованию цефалоспоринов и методов рутинного (не в научных целях, а в повседневной микробиологической работе) определения чувствительности к ним.
- *Второй фактор* — изменения в применении фторхинолонов. В России амбулаторно все шире используют ципрофлоксацин, кроме того, стали доступны «новые», или «респираторные», фторхинолоны. К сожалению, назначение этих средств на практике часто не соответствует современным данным об особенностях их действия.
- *В-третьих*, сейчас интенсивно происходит стандартизация лечения, в том числе антибактериального. Регулярно публикуют рекомендации, стандарты, формуляры. В ряде случаев алгоритмы книги с ними сопоставляются. Мы на-

деем, что сравнение позволит читателю осознанно выбирать антибиотики и как результат лечить лучше.

- *Четвертая* причина, повлекшая существенное изменение материала, — развитие страховой медицины, что привело к росту административного (а иногда и судебного) давления на врачей. Поэтому в книге много внимания уделено организационным проблемам антибиотикотерапии.

В книге значительное место отведено общим вопросам антибактериального лечения. Так, в первой части обсуждаются «простые» вопросы — что такое эффективный антибиотик, откуда это известно и от чего эффективность зависит. Во второй части книги рассмотрены антибиотики и основные возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний. Завершается вторая часть попыткой ответить на основной вопрос практической антибиотикотерапии — как предсказать вероятных патогенов и их чувствительность, не имея микробиологической поддержки. Четвертая часть книги посвящена организации антибактериального лечения в стационаре.

Хотя для общих вопросов выделено много места, книгу можно использовать как справочник по антибиотикотерапии. Чтобы быстро подобрать лечение в тех или иных клинических ситуациях, в оглавлении следует найти третью часть (она называется «Алгоритмы антибиотикотерапии»), затем интересующую патологию, открыть нужную страницу и посмотреть таблицы. В последних есть рекомендации для больных, получавших и не получавших антибиотики, с учетом факторов риска. Под таблицами даны объяснения, откуда возникли рекомендации и чем отличаются варианты назначения препаратов. Правда, следует оговорить, что мы не приводим дозировки антибиотиков. Для этого существуют вкладыши в упаковки и справочники (например, «Справочник ВИДАЛЬ»).

Кроме содержания, в книге важно и то, как она написана. Сразу хотим предупредить читателя, что материал вновь, как и в «Алгоритмах антибиотикотерапии», изложен современным литературным, а не научным стилем. Это связано с тем, что формальный, с широким использованием терминологии язык создает трудности для тех, кто неузкий специалист в антибиотикотерапии и клинической микробиологии. Авторы постарались,

чтобы свободный стиль изложения не сказался на достоверности обсуждаемых фактов.

В заключение хотим выразить благодарность научному редактору и нашим издателям за организацию, поддержку и терпение в таком непредсказуемом (в том числе по вине авторов) деле, как книгоиздание.

*Михаил Богданов
Татьяна Черненькая*

Предлагаемое читателю руководство «Алгоритмы антибиотикотерапии» посвящено одной из наиболее важных проблем современной химиотерапии: оптимизации лечения бактериальных инфекций. Книга предлагает специалисту решение этой проблемы путем стандартизации назначений, четкого обоснования режимов лечения с учетом особенностей заболевания и осложнений, предшествующей антибиотикотерапии.

Материалы всех разделов руководства изложены в полемической манере, позволяющей врачу расширить свое видение различных аспектов антибиотикотерапии и на этой основе иметь возможность оценить состояние больного и подобрать оптимальные режимы лечения.

Основой выбора оптимальных алгоритмов является грамотная бактериологическая диагностика инфекции. В связи с этим в первой части книги читателя знакомят со свойствами условно-патогенных микроорганизмов — возбудителей наиболее важных форм инфекционно-воспалительных заболеваний. Приведены свойства основных групп антибиотиков (спектр действия, антибиотикорезистентность, нежелательные явления), рассматриваются трудности лечения инфекций, обусловленные распространением множественно-антибиотикоустойчивых штаммов

Staphylococcus spp., *Enterococcus spp.*, неферментирующих грамотрицательных бактерий и других патогенов.

Приведенные во втором разделе алгоритмы антибиотикотерапии предлагают врачу ориентиры для выбора оптимальных стартовых схем лечения; при неудачах — для быстрого анализа их причин и принятия решения о смене препаратов.

Заслуживает поддержки позиция авторов о недопустимости использования препаратов резерва (цефалоспорины III и IV поколения, карбапенемы, ванкомицин, фторхинолоны) без строгих показаний. Подобные ограничения как удешевляют лечение, так и улучшают его результаты за счет предотвращения сдвигов в микробиологическом пейзаже пациентов, а следовательно, уменьшения риска селекции полирезистентных штаммов возбудителей. Следует также отметить, что практическая реализация такого подхода позволит сохранить перечисленные антимикробные средства в арсенале врача на долгие годы. Очень важными являются поставленные авторами в третьей части книги вопросы экономики лечения, что особенно актуально в связи с высокой стоимостью антибиотиков и их частым применением в стационарах (20–30% общих затрат на лекарства в зависимости от профиля больницы).

Достоинством руководства является совмещение в нем информации о современных особенностях антибиотикотерапии и организационных вопросов ее грамотного проведения. Такой подход в России на уровне учебников, монографий, руководств, справочников представлен впервые.

Рекомендуемый авторами принцип коллегиальности при разработке мероприятий по оптимизации антибактериальной терапии, включая создание алгоритмов лечения, применяется во всем мире, однако не внедрен до настоящего времени в России. В руководстве справедливо отмечается, что такой подход может быть реализован при условии создания в стационарах постоянно действующих комиссий по антибиотикотерапии и госпитальной инфекции (одна или две отдельные) с обязательным привлечением от администрации заместителя главврача по лечебной работе и эпидемиолога и выделения штатной единицы врача-химиотерапевта, непосредственно осуществляющего программы оптимизации антибиотикотерапии.

Руководство предназначено для врачей всех специальностей, как клиницистов, так и работников лабораторной службы и организаторов здравоохранения.

Книгу можно и должно критиковать, как, впрочем, каждую, посвященную антибиотикотерапии инфекций. Однако она, бесспорно, заставит врача уйти от трафаретов и позволит найти правильный ответ в конкретной клинической ситуации.

Профессор И.П. Фомина
Академик РАИ, профессор Б.Р. Гельфанд

СПИСОК АББРЕВИАТУР

- АММ — ароматические микробные метаболиты
БЛРС — β -лактамазы расширенного спектра
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
МПК — минимальная подавляющая концентрация
ПЦР — полимеразная цепная реакция
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ЦНС — центральная нервная система
- AmpC — *ampicillin class C*/ампициллин класса C
CLSI — *Clinical and Laboratory Standards Institution*/Институт клинических и лабораторных стандартов
ESBL — *extended spectrum beta-lactamases*/ β -лактамазы расширенного спектра
FDA — *Food and Drug Administration*/Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
ISF — *International Sepsis Forum*/Международный форум по сепсису

Список аббревиатур

KPC	— <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i> /карбапенемазы клебсиелла пневмонии
MRSA	— <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> /метициллинрезистентный золотистый стафилококк
MRSE	— <i>methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis</i> /метициллинрезистентный эпидермальный стафилококк
PCT	— <i>procalcitonin</i> /прокальцитонин
SIRS	— <i>systemic inflammatory response syndrome</i> /синдром системного воспалительного ответа
VRE	— <i>vancomycin resistant enterococcus</i> /ванкомицинрезистентные энтерококки

В современном мире глобальные изменения экологии вообще и микроэкологии в частности сопровождаются ростом бактериальных инфекций. С одной стороны, этиология таких инфекций связана с так называемыми условно-патогенными бактериями, входящими в состав микробиоты человека, которые ранее не относили к возбудителям, например эпидермальный стафилококк. С другой — в качестве этиологически значимых микроорганизмов все чаще называют неферментирующие грамотрицательные бактерии, не свойственные организму человека, для которых более естественна колонизация влажных объектов внешней среды (например, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* и др.). Важно подчеркнуть, что все эти «современные возбудители» вообще-то не обладают какими-либо чрезмерными признаками патогенности/вирулентности по сравнению с известными ранее. Но все «современные проблемные возбудители» обладают одним общим свойством — способностью противостоять нашей антимикробной терапии. В условиях чрезвычайно широкого применения антибиотиков бактерии приобретают все более изощренные формы защиты, позволяющие им беспрепятственно выживать и размножаться в присутствии антибиотиков самых последних поколений. Так, например, «проблемные» стафилококки (MRSA — *methicillin-*

resistant Staphylococcus aureus/метициллинрезистентный золотистый стафилококк, MRSE — *methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis*/метициллинрезистентный эпидермальный стафилококк) защищаются от большинства антибиотиков благодаря механизму метициллинрезистентности, «проблемные» энтеробактерии — путем продукции β -лактамаз расширенного спектра/*extended spectrum beta-lactamases* (ESBLs), а неферментирующие грамотрицательные бактерии нередко можно охарактеризовать как «панрезистентные» в связи с появлением у них способности разрушать не только цефалоспориновые антибиотики, но и препараты из группы карбапенемов, синтезируя в присутствии последних ферменты карбапенемазы.

При развитии сепсиса в условиях стационара, особенно в отделении реанимации, можно заведомо утверждать, что он вызван госпитальными полирезистентными штаммами, поэтому при выборе антибиотиков в таких случаях наиболее часто рекомендуют комбинированный режим терапии по принципу деэскалации, например карбапенем + линезолид. Этот режим называют жизне-спасающим, так как сегодня у врачей практически нет альтернативы. Однако такой подход к лечению — отнюдь не панацея, и его издержки могут превосходить пользу, этот вопрос детально обсуждается с читателем в соответствующем разделе книги.

В мире продолжается интенсивный поиск новых решений проблемы антибиотикорезистентности. Реально полезные рекомендации [Carlet J.M. et al., 2012]:

- 1) использовать антибиотики только тогда, когда они действительно необходимы;
- 2) систематически, каждые 2–3 дня, оценивать эффективность лечения назначенным антибиотиком по субъективным клиническим симптомам, объективным шкалам оценки тяжести и динамике биомаркеров;
- 3) продолжать лечение данным антибиотиком только при уверенности в его целесообразности.

Убедительно просим врачей считать устаревшими традиционные представления о «стафилококковом», «синегнойном» и прочих вариантах моноэтиологичного сепсиса, основанные на результатах положительной гемокультуры. Любой культуральный метод лишь позволяет выявить рост того или иного жизнеспособного

микроорганизма в той или иной питательной среде, но не отражает реальную этиологию септического процесса [Бокерия Л.А., Белобородова Н.В., 2007]. Современные технологии (например, метод молекулярного профилирования ДНК цельной крови (TRFLP – *terminal restriction fragment length polymorphism*/концевой полиморфизм длин рестрикционных фрагментов)) в итоге доказали очевидное: сепсис по своей природе всегда имеет полимикробную этиологию [Crowder M.F. et al., 2012].

Возможности классической микробиологической диагностики ограничены работой с микроорганизмом, который предварительно должен быть выращен на искусственных питательных средах. Именно этот микроорганизм проверяется на чувствительность к антибиотикам, и эта информация выдается врачу в виде антибиотикограммы. В то же время нельзя не учитывать, что в развитии сепсиса активную роль играют бактерии из состава микробиоты хозяина, при этом:

- сотни видов бактерий, населяющих биоценоз человека, распознаются лишь по ДНК, так как не культивируются, т.е. не способны расти на питательных средах;
- невозможно получение чистой культуры таких бактерий, а значит, они не могут быть идентифицированы даже с применением самой современной технологии MALDI TOF MS;
- при получении результата классического микробиологического исследования врач не может быть абсолютно уверен, что развитие или обострение инфекционного процесса у конкретного больного связано именно с тем микроорганизмом, который вырос на питательных средах в лаборатории;
- более того, врач не может быть уверен, что именно инфекция определяет тяжесть состояния конкретного больного в данный момент, так как выделенный и идентифицированный микроорганизм может быть результатом контаминации/колонизации раны, трахеи, катетера и др., а тяжесть состояния может быть обусловлена другими (неинфекционными) причинами.

Поэтому все активнее в ежедневной практике используются современные биомаркеры бактериальных инфекций. Так, на

Международном форуме по сепсису/*International Sepsis Forum* (ISF) Е. Руса и соавт. (2012) представили результаты определения уровня прокальцитонина/procalcitonin (PCT) в сопоставлении с классическими предикторами инфекции бактериальной инфекции – С-реактивным белком/*C-reactive protein* (CRP) и уровнем лейкоцитов (белых кровяных телец/*white blood cells*, WBC) у 148 взрослых людей. Получены следующие средние результаты (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение трех лабораторных показателей PCT, CRP и количества лейкоцитов в группах больных сепсисом и с синдромом системного воспалительного ответа/*systemic inflammatory response syndrome* (SIRS)

Показатель	Больные сепсисом, <i>n</i> = 59	Больные с SIRS, <i>n</i> = 64	Группа контроля, <i>n</i> = 20
PCT, пг/мл	17,8	< 2	0,5–2
CRP, нг/л	37,3	21,3	0–5
Количество лейкоцитов WBC ($\times 10^3$ кл/мл)	13,7	11,6	3,5–10

Работа выполнялась на этапе внедрения теста на PCT в двух крупных госпиталях Албании (Университетский центр матери Терезы и Американский госпиталь). Авторы отмечают, что в группе сепсиса положительную гемокультуру удалось зарегистрировать всего в 40,6%. На основании полученных данных авторы убедили врачебный персонал этих госпиталей в целесообразности применения теста на PCT уже на этапе поступления больных в инфекционные отделения и предложили использовать тест на PCT для индивидуального мониторинга наряду с традиционными лабораторными показателями.

В другой работе К. McAllister и соавт. (2012) из Германии, выполненной на группе новорожденных (*n* = 350) первых 2 нед. жизни (возраст $2,29 \pm 10,37$ дня, недоношенных 30%), также показано, что результаты исследования гемокультуры не позволяют подтвердить или исключить диагноз сепсиса. Авторы доказывают необходимость применения биомаркера PCT, называя его в сочетании с CRP «золотым стандартом» в диагностике неонатального сепсиса.

Это направление в диагностике интенсивно развивается, появляются знания о новых возможностях биомаркера PCT, который теперь успешно применяют не только для ранней диагностики сепсиса, но и для управления антибиотикотерапией в отделениях реаниматологии, в том числе для мониторинга эффективности проводимого лечения [Tang B.M.P. et al., 2007; Bouadma L. et al., 2010; Jensen J.U. et al., 2011; Riedel S., 2012; Afshari A., Harbarth S., 2013; Cand C.W. et al., 2013].

Параллельно продолжается поиск новых биомаркеров, специфичных для различных тканевых и органных повреждений. Среди них следует отметить биомаркер эндотелиальной дисфункции ESM-1 (*endothelial cell specific molecule*/специфическая молекула 1 эндотелиальной клетки), или эндокан. По данным французских исследователей, уровень ESM-1 служит дополнительным критерием тяжести у больных с SIRS, но не коррелирует с PCT и CRP [Lassalle P. et al., 2012]. Показано, что у 67 больных с сочетанной травмой снижение сывороточных концентраций эндокана уже за 72 ч является прогностическим критерием развития **острого повреждения легких** (чувствительность — 85%, специфичность — 100%).

Исследователи из Германии J. Göschl и соавт. (2012) представили новый биомаркер **острого повреждения почек** — определение молекулы 1 повреждения почек/*Kidney injury molecule-1* (KIM-1): в работе на 38 больных с септическим шоком продемонстрированы возможности KIM-1 как прогностического фактора выживаемости в этой тяжелой категории больных.

В другой тяжелой группе — у оперированных больных с вторичным перитонитом ($n = 91$) — высокую диагностическую точность в определении тяжести перитонита и прогнозе летального исхода показал биомаркер-белок панкреатического камня, или регенирирующий/*pancreatic stone protein, or regenerating* (PSP/reg), который также рекомендован для использования в отделениях реанимации [Gukasjan R. et al., 2012].

Биомаркер пресепсин представляет собой гуморальный белок, специфический для фагоцитоза, который образуется в результате каскада реакций из mCD14 — мембранного рецептора макрофагов при связывании бактерий (как грамположительных, так и грамотрицательных) толл-подобным рецептором 4/*toll-like receptor 4* (TLR4). Он был открыт в 2005 г. в Японии и запатен-

гован как биохимический маркер уровня фагоцитоза N. Katsuki в 2011 г. Показано, что его уровень в крови повышается уже через 1,5–2 ч после индукции фагоцитоза [Katsuki N. et al., 2010]. Интерпретация повышения уровня пресепсина в различных клинических ситуациях и практическое значение этого маркера в настоящее время находится на стадии изучения и накопления данных.

Ряд исследователей фокусируют внимание на изучении гипореактивной фазы сепсиса, или так называемого иммунопарадокса, обращая внимание на снижение продукции активных форм кислорода нейтрофилами [Kuchler L. et al., 2012].

Сепсис нередко называют самым загадочным заболеванием человека. Известное с давних времен, это заболевание по-прежнему характеризуется вечными вопросами без ответов, непредсказуемостью, неуправляемостью... Загадочность выглядела бы очень привлекательной для исследователей, склонных к разгадыванию тайн природы, если бы эта «мистерия сепсиса» не оборачивались огромными человеческими потерями.

Данные международных исследований о высокой частоте и растущей доле сепсиса в структуре летальности среди самых разных категорий больных свидетельствуют о его патоморфозе. Раньше клиническая картина сепсиса чаще всего была представлена септикопиемией, с наличием гнойно-воспалительных очагов и метастазов в органах. В последние десятилетия в мире растет число летальных исходов от так называемого «нехирургического» сепсиса, протекающего с полиорганными нарушениями, причем нарушение функций органов не связано с гибелью клеток, а носит функциональный характер. Такой вариант течения укладывается в описание, скорее, синдрома или состояния, нежели болезни, тем более что этот процесс развивается на фоне какого-то другого заболевания (инсульт, сахарный диабет, опухоль) или повреждения (травма, ранение, операция).

Симптомокомплекс манифестации инфекции, включающий стойкие системные нарушения (терморегуляции, сердечно-сосудистой деятельности, функции дыхания, обмена и т.д.), указывает на вовлеченность в процесс высших органов регуляции, отвечающих за постоянство внутренней среды. При прогрессировании септического процесса продолжительность и нередко необратимость нейрогормональных и органно-системных нарушений

позволяют заподозрить высокую вероятность развития выраженной дисфункции не только периферических органов, но и гипоталамо-гипофизарных структур. Прежде было принято считать, что основными медиаторами органных нарушений выступают цитокины. Были целенаправленно созданы антицитокиновые препараты, однако многоцентровые клинические исследования с их применением для лечения сепсиса не привели к снижению летальности. Поэтому в последнее время все чаще говорят о необходимости поиска новых активных молекул и новых механизмов сепсиса.

В свете представлений об интеграции метаболизма и его микробиоты [Белобородова Н.В., 2012] логично предположить, что ароматические микробные метаболиты (АММ) способны проникать через гематоэнцефалический барьер и проявлять свои биологические эффекты на клетки (например, через их рецепторный аппарат и внутриклеточные структуры — митохондрии) гипоталамо-гипофизарных центров регуляции гомеостаза.

Приведенные выше данные легли в основу рабочей гипотезы о влиянии бактерий посредством своих низкомолекулярных экзометаболитов, а именно, АММ, на нейрогормональную регуляцию организма хозяина, вплоть до уровня высшего вегетативного центра. В свете этой гипотезы момент **манифестации инфекции, т.е. развития состояния под названием «сепсис», означает высшую степень метаболической дезадаптации и как результат последующее «перепрограммирование» гипоталамо-гипофизарной регуляции метаболизма под воздействием АММ в пользу микробиоты, по сути, запуск механизма умирания.**

Если гипотеза о роли АММ найдет свое подтверждение в дальнейших исследованиях, это поможет найти ответы на многие вопросы. Например, почему при развитии сепсиса становится невозможной самокоррекция глубоких метаболических нарушений, но своевременная и адекватная антибиотикотерапия (если она реально оптимизирует профиль микробных метаболитов) в большинстве случаев делает этот процесс обратимым и способствует восстановлению жизненно важных функций в организме больного.

Мы считаем, что стоим на пороге принципиально новых диагностических и лечебных решений, основанных на концепции о роли микробных метаболитов в механизмах сепсиса.

ЧАСТЬ I
МИКРОБЫ
И АНТИБИОТИКИ

1

ОСНОВНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Одним из *простейших* способов классификации микробов служит их окраска по Граму. После этой процедуры возбудитель в микроскоп кажется либо синим, т.е. грамположительным, либо красным, т.е. грамотрицательным.

Важно ли это для антибактериальной терапии? Конечно. Далее неоднократно будет обсуждаться, что большинство препаратов следует использовать для лечения преимущественно грамположительной инфекции или преимущественно грамотрицательной.

1.1. ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ

Наиболее частые грамположительные возбудители в стационарах – стрептококки, стафилококки, энтерококки.

Стрептококки. Общеизвестно, что β -гемолитические стрептококки группы А вызывает ангину (которая потом может провоцировать аутоиммунные осложнения сердца и почек), *Streptococcus pneumoniae* (пневмококки) является возбудителем крупозной пневмонии, а *Streptococcus pyogenes* (который относится к группе А) вызывает стрептодермию и рожистое воспаление. Стрептококки считаются традиционными возбудителями бактериального эндокардита. А вообще-то стрептококков много,

они представляют собой нормальную флору зева и полости рта. Поэтому далеко не обязательно наличие в посеве мокроты стрептококков означает, что они являются возбудителями.

Если действительно необходимо лечить инфекцию, вызванную стрептококками, то особых проблем с подбором антибиотиков не возникает. Стрептококки чувствительны практически ко всему (кроме аминогликозидов и большинства фторхинолонов), включая бензилпенициллин, который выпускается с 1942 г.

Другая актуальная научная проблема — стрептококки группы В, которые, в частности, обсуждаются в связи с инфекциями в роддомах. Распространенность данных патогенов в пределах 3 промилле, т.е. их выделяют у 1–3 пациентов из тысячи [Schuchat A., 1998]. Чувствительны стрептококки группы В к бензилпенициллину.

Стафилококки. С точки зрения микробиолога, стафилококки делятся на две большие группы — коагулазаположительные и коагулазаотрицательные. Первые из них (*Staphylococcus aureus*, *S. intermedius*, *S. hyicus*) коагулируют плазму, другие (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. warneri* и др. — более 20 видов) — нет. Стафилококки, как видно из названий (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*), входят в состав нормального микробиоценоза человеческого организма. Однако это не мешает им иногда быть возбудителями серьезных заболеваний.

Золотистый стафилококк. *S. aureus* вызывает распад тканей. Если есть гнойный очаг любой локализации, будь то апостематозный пиелонефрит, деструктивная пневмония, остеомиелит, мастит, панариций, флегмона и другая подобная патология, в первую очередь в качестве возбудителя подозревают золотистый стафилококк.

То же справедливо для бактериального эндокардита трехстворчатого клапана сердца. В подавляющем большинстве случаев он развивается у наркоманов. Если процесс прогрессирует, присоединяются очаги деструкции в почках и легких, вызванные *S. aureus*. Вообще, при лихорадке неясного генеза у молодых людей соответствующего хабитуса надо прежде всего обследовать трехстворчатый клапан. И наоборот, процесс на трехстворчатом клапане заставляет искать признаки определенного образа жизни.

Следующая ситуация, когда следует ожидать *S. aureus* в качестве патогена, — пациенты с сахарным диабетом или с избыточной массой тела. У таких больных пневмония нередко бывает деструктивной, а в послеоперационном периоде возникает стафилококковое нагноение ран.

Коагулазаотрицательные стафилококки. Эпидермальный и другие коагулазаотрицательные стафилококки вызывают полимерассоциированные инфекции. К последним относят нагноения в области установки эндопротеза сосуда или сустава, подключичного катетера; бактериальный эндокардит протезированного клапана сердца. Так, если у больного развивается «инфильтрация послеоперационной раны в области эндопротеза сосуда» с лихорадкой, скорее всего, осложнение вызвано коагулазаотрицательными стафилококками.

Правда, наличие эпидермального стафилококка в посеве крови вовсе не означает его этиологическую роль. Возможна контаминация образца крови стафилококком с кожи больного. Поэтому при решении вопроса о клинической значимости коагулазаотрицательных стафилококков в посеве крови следует учитывать состояние пациента, в первую очередь наличие полимерных имплантов. Если они есть, то резко возрастает вероятность того, что коагулазаотрицательные стафилококки являются злобными патогенами, а не мирными жителями.

Правила сбора проб крови. Для уменьшения риска ложной бактериемии¹ существуют определенные правила сбора крови на микробиологическое исследование.

1. Кровь на посев надо брать только прямо из вены и ни в коем случае не из катетера.
2. В течение суток положено выполнять три пробы крови, и, только если одновременно в двух из трех выделен один и тот же микроб, его подозревают в бактериемии [Tokars J.I., 2004].
3. Другой метод — брать две пробы крови одновременно из двух разных вен. Чтобы микроб считать возбудителем, он должен вырасти одновременно в обеих пробах.

¹ Это относится не только к стафилококкам, но и к любым другим микробам.

Терапия стафилококковых инфекций. Лечить стафилококковые инфекции сложно. Свыше 80% штаммов стафилококков продуцируют пенициллиназу и разрушают бензилпенициллин и ампициллин (амоксциллин). Поэтому в 1960-е годы в практику были введены пенициллиназоустойчивые антибиотики. Это метициллин, оксациллин, цефалоспорины I поколения. Однако с начала 1990-х годов отмечается широкое распространение в стационарах всего мира штаммов стафилококков, устойчивых к метициллину (оксациллину) – MRSA. Доля таких штаммов в некоторых учреждениях превышает 60% [Orsini J. et al., 2012; Hajdu A. et al., 2013]. Если 15–20 лет назад MRSA считались исключительно внутрибольничными возбудителями, то в последние годы во всем мире они все чаще выделяются от пациентов с внебольничными инфекционно-воспалительными заболеваниями различной локализации. Так, например, по данным РКБ Казани, частота выделения MRSA от амбулаторных пациентов составляет 27,1%, а от больных травматологического отделения – 56% [Тюрин Ю.А. и др., 2013].

Вместе с тем в последние годы появились сообщения о снижении заболеваемости инвазивными MRSA-инфекциями, что связывают с активным внедрением образовательных программ для медицинских работников и более строгим соблюдением принципов инфекционного контроля в стационарах [Hajdu A. et al., 2013; Kallen A.J. et al., 2010].

Резистентность к метициллину, как и к оксациллину, и к цефазолину, вынужденно трактуется как полирезистентность. Мы приводим только одну российскую цитату из гигантского объема публикаций со всего мира по этой теме: «Культуры выделены в различных стационарах городов Минска, Омска, Вологды, Смоленска, Душанбе, Самарканда... Метициллинрезистентные *S. aureus* одновременно устойчивы к действию 4 антибиотиков в 21,7% случаев, к 5–7 в 37%, к 8–10 в 41,3%» [Мусина Л.Т., Гладкова К.К., Дмитренко О.А. и др., 1994].

Поэтому с точки зрения практикующего врача все стафилококки следует делить только на две большие группы, какой бы ответ ни выдавала бактериологическая лаборатория. Это чувстви-

тельные к оксациллину² (метициллину, цефазолину) штаммы и резистентные к нему. В первом случае больной ответит на лечение оксациллином, цефазолином, любым другим цефалоспорином. Во втором случае спасти жизнь больному (либо вылечить его в приемлемые сроки) помогут только антибиотики резерва, такие как ванкомицин, линезолид, даптомицин, даже если в антибиотикограмме будет указана чувствительность к гентамицину или карбапенему.

Хотим обратить внимание читателей на разные механизмы устойчивости стафилококков к незащищенным пенициллинам (бензилпенициллин, ампициллин) и к оксациллину (вместе со всеми цефалоспоридами и карбапенемами). В первом случае резистентность возникает, потому что стафилококки вырабатывают пенициллиназы (разновидность β -лактамаз), разрушающие антибиотики. Эти ферменты можно ингибировать, например, клавулановой кислотой. Или больному следует назначить оксациллин или цефазолин, устойчивые к пенициллиназам.

А во втором — резистентность обусловлена нарушением связывания антибиотиков с белками микроба. Эти различия в механизмах устойчивости надо знать, потому что они определяют терапию (о чем уже говорилось) — в случае оксациллинрезистентных стафилококков β -лактамные антибиотики, включая их комбинации с ингибиторами β -лактамаз³.

В литературе обсуждается резистентность стафилококков также к ванкомицину. Во многих странах, в том числе и в России, все чаще выделяют штаммы, имеющие пороговые значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) ванкомицина. Описаны факты клинической неэффективности ванкомицина у пациентов с доказанной стафилококковой инфекцией. Подобные сообщения носят драматический характер. Потому что против стафилокок-

² Исторически принято говорить о чувствительности стафилококков к метициллину, правда, в клинике и лабораториях им уже не пользуются. В последнее время в стандартах лабораторной диагностики CLSI предлагается для детекции метициллинрезистентных стафилококков использовать цефокситин. Допустимо применение и оксациллина. Поэтому в дальнейшем мы будем использовать термины «чувствительность к оксациллину» и «устойчивость к оксациллину».

³ В России наиболее известна комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой под названиями Амоксиклав или Аугментин.

ковой инфекции выбор эффективных препаратов ограничен несколькими антибиотиками — ванкомицином, линезолидом и даптомицином. В 2013 г. в России зарегистрирован цефалоспорин V поколения — цефтаролин. Он относится к так называемым анти-MRSA-цефалоспорином, должен быть активен в отношении оксациллинустойчивых стафилококков и зарегистрирован для лечения инфекций кожи и мягких тканей и внебольничных пневмоний. В 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов/*Food and Drug Administration (FDA)* зарегистрировало еще три препарата с преимущественной активностью против грамположительных возбудителей: далбаванцин (*dalbavancin*), тедизолид (*tedizolid*) и оритаванцин (*oritavancin*). Но в России пока нет опыта работы с этими препаратами.

Энтерококки. Как известно, энтерококки считаются представителями нормальной микрофлоры кишечника человека. Если их там нет, это называется дисбактериозом, дисбиозом, либо нарушением микроэкологии или микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Часто ли энтерококки вызывают инфекционный процесс? Многие специалисты вполне обоснованно считают энтерококки низковирulentными микроорганизмами. Тем не менее возникают ситуации, когда энтерококки выходят за пределы своей нормальной среды обитания. Энтерококки в просвете кишечника — это норма.

А в брюшной полости? Это уже перитонит (правда, в этом случае кроме энтерококков будет еще много других микроорганизмов).

А на створках клапана сердца? Бактериальный эндокардит. Выделяются они и из крови, и из мочи, и из глубины ран.

Наиболее частая причина генерализации энтерококковой инфекции — массивная терапия антибиотиками широкого спектра. Они активно уничтожают микроорганизмы, конкурирующие с энтерококками, и в минимальной степени угнетают сами энтерококки. В результате без каких-либо помех со стороны других бактерий последние распространяются по организму пациента и могут вызывать сепсис.

Наиболее распространены в клинической практике *E. faecalis* и *E. faecium*. Как правило, почти 90% штаммов *E. faecalis* чувствительны к ампициллину (амоксциллину) или комбинации этих препаратов с ингибитором β -лактамаз, например с клаву-

лановой кислотой. А терапия ампициллином (и любым другим β -лактамом) инфекции, вызванной *E. faecium*, будет неэффективной примерно в 50%. Ингибиторы вроде клавулановой кислоты тоже не помогают. Дело в том, что устойчивость *E. faecium* связана не с продукцией β -лактамаз, а с тем, что антибиотики плохо связываются с измененными белками микробов. (Этот же механизм устойчивости отвечает и за резистентность стафилококков к оксациллину.)

При устойчивости энтерококков к ампициллину необходимо использовать ванкомицин или другие антибиотики резерва для лечения грамположительных инфекций. За последние годы широкое распространение получили VRE. По многочисленным данным микробиологических исследований, среди *Enterococcus faecalis* доля штаммов, устойчивых к ванкомицину, составляет 2–3%, а среди *Enterococcus faecium* достигает 60%. В России первый штамм энтерококка, резистентного к ванкомицину, был выделен из крови гематологического больного в 2002 г. [Клясова Г.А. и др., 2007]. А за период с 2004 по 2007 г. количество таких штаммов составило 129 [Brilliantova A.N. et al., 2010].

1.2. ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ

Среди грамотрицательных возбудителей будут обсуждаться гемофильная палочка, моракселлы, семейство *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, серрация) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка и ацинетобактер).

Гемофильная палочка. Микроорганизмы рода *Haemophilus* далеко не всегда идентифицируются в рутинной отечественной микробиологической практике. Для этого требуются высококачественные среды и особые условия культивирования. Если же проводить исследования в полном соответствии с международными стандартами, то гемофильных палочек бывает так много, что они служат вторым по частоте возбудителем (после пневмококков) внебольничных пневмоний и бронхитов. Гемофилы также высеваются при синуситах и отитах.

Гемофильные палочки нередко продуцируют β -лактамазы, которые разрушают не только ампициллин, но и цефалоспо-

рины I поколения. Поскольку гемофилы достаточно широко распространены, то антибиотики должны быть активны против них при лечении пневмоний, хронических бронхитов, синуситов, отитов. Это особенно важно при рецидивирующих заболеваниях. В таких ситуациях следует использовать цефалоспорины II поколения или комбинации ампициллина (амоксциллина) с ингибиторами β-лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом).

Макролиды, согласно инструкции к применению и фармакопее США, не разрешено назначать против *Haemophilus* из-за низкой активности в отношении данного микроба. Исключением служат только азитромицин и кларитромицин.

Одной из актуальных проблем современной медицины (а именно, гинекологии) считается гарднереллез. *Gardnerella vaginalis* была выделена микробиологами из рода *Haemophilus* в отдельный вид несколько лет назад. Она обитает в урогенитальной области, в том числе у здоровых людей, и с точки зрения антибиотикотерапии (если надо лечить) ничем не отличается от других гемофильных палочек.

Моракселлы. *Moraxella catarrhalis* относится к грамотрицательным коккам и выделяется в основном при хронических obstructивных болезнях легких с частотой до 10%. Этот патоген чувствителен ко всем макролидам, но 90% его штаммов продуцируют β-лактамазы, разрушающие незащищенные пенициллины. Отсюда при идентификации моракселлы ампициллин давать нельзя, а эритромицин и другие макролиды можно.

Следует упомянуть определенную путаницу вокруг названия этого возбудителя. В некоторых публикациях до сих пор встречается его старое написание *Branchamella catarrhalis*. Другое осложнение связано с тем, что очень долго моракселлы относились к нейсериям, большинство из которых являются нормальными обитателями носоглотки.

Кишечная палочка. Кроме широко известной *E. coli*, к *Escherichia* сегодня относят пять других микроорганизмов, не считая тех, которые были выделены в самостоятельные рода. Кишечная палочка входит в состав нормальной микрофлоры кишечника и подобно энтерококкам считается патогеном лишь при обнаружении за пределами своей обычной экологии.

Она типичный возбудитель при перитонитах, инфекциях анальной области и мочеполовой системы (параректальные аб-

сцессы, свищи, бартолиниты, циститы, пиелонефриты), в гинекологии (пельвиоперитониты, аднекситы). Иначе говоря, при заболеваниях всех тех органов, систем и областей, которые прилежат к промежностной области и кишечнику (или открываются туда).

Кишечная палочка в типичной ситуации редко бывает высокорезистентной. Если больной поступил из дома, то выделенный от него возбудитель обычно будет чувствителен к ампициллину, гентамицину и цефазолину. Однако у реанимационных больных или при хронической урологической патологии нельзя априори исключить устойчивость *E. coli*, например ко всем цефалоспорином. Тогда приходится лечить больного фторхинолонами, амикацином или карбапенемами.

Клебсиеллы. В род *Klebsiella* входят шесть микроорганизмов, для которых трудно предсказать, какие заболевания они вызывают. Клебсиеллезные пневмонии (по старой терминологии — пневмонии, вызванные палочкой Фридендера) чаще возникают у пожилых ослабленных больных и зачастую сопровождаются деструкцией легких. Клебсиеллы могут встречаться при любых заболеваниях лор-органов, включая отиты и синуситы. Они бывают причиной тяжелейших септических состояний у реанимационных больных, выделяются у пациентов с пиелонефритами. Поскольку клебсиеллы часто входят в состав микрофлоры кишечника человека, их обнаруживают в брюшной полости при перитонитах.

Настолько же трудно заранее предсказать и чувствительность клебсиелл к антибиотикам. Клебсиеллезные пневмонии (возбудитель *K. pneumoniae*) могут отвечать на терапию цефалоспорином II поколения. Патология лор-органов, вызванная клебсиеллой, тоже хорошо поддается лечению цефалоспорином II поколения или амоксициллином с клавулановой кислотой. Вместе с тем у хронических урологических больных с катетерами *K. pneumoniae* бывает резистентной ко всем цефалоспорином, включая *цефтазидим*. Это связано с продукцией ESBLs. Пациент в реанимации может погибнуть от сепсиса, вызванного *K. oxytoca*, устойчивой к любому антибиотику, включая карбапенемы, амикацин и фторхинолоны. В 2008 г. была выделена *K. pneumoniae* от гражданина Швеции индийского происхождения, устойчивая ко всем антибиотикам и продуцирующая пе-

известную ранее металло- β -лактамазу из Нью-Дели/*New Delhi metallo- β -lactamase* (NDM). По данным многих авторов, в последние годы число штаммов карбапенемостойчивых *Kl. pneumoniae* возрастает в геометрической прогрессии и может достигать в отдельных отделениях реанимации и интенсивной терапии 40–50% [Grundmann H. et al., 2010; Orsini J. et al., 2012].

Протей. На основании биохимической реакции выделяют две группы протеев: индол-отрицательные (наиболее распространенный — *Proteus mirabilis*) и индол-положительные (самый известный — *Proteus vulgaris*). Антибиотики по-разному влияют на них. Протеи 1-й группы, как правило, чувствительны к гентамицину, цефалоспорином II и III поколения. Комбинации ампициллина (амоксисициллина) с ингибиторами β -лактамаз тоже активны в отношении этих бактерий. Протеи 2-й группы чувствительны к цефалоспорином начиная с III поколения, и то не всегда, или к резервным антибиотикам против грамотрицательной микрофлоры — карбапенемам, амикацину, ципрофлоксацину. Протеи природно устойчивы к полимиксину.

Энтеробактер, цитробактер, серрации. Возбудители из родов *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Serratia* семейства *Enterobacteriaceae* встречаются реже, чем патогены из рода кишечной палочки, но сопоставимы по частоте с клебсиеллами или протеем. Однако три этих рода обладают более высоким природным уровнем резистентности к антибиотикам и встречаются при серьезных госпитальных инфекциях (сепсис, пневмония в реанимации, перитониты, тяжелая уроинфекция). При идентификации серраций, цитробактера или энтеробактера больному следует назначать цефалоспорины III поколения в комбинации с аминогликозидами и при необходимости переводить его на карбапенемы или фторхинолоны.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии⁴. В группу со столь непривычным названием относят хорошо известную синегнойную палочку (*Pseudomonas aeruginosa*), воз-

⁴ Название группы (как часто бывает, специалисты-практики используют аббревиатуру НГОБ) связано с тем, что входящие в нее микробы в отличие от других не разлагают сахар. Такая биохимическая особенность облегчает лабораторную диагностику синегнойной палочки и других НГОБ.

будителей из родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* и др.

Большинство неферментирующих грамотрицательных бактерий обладают сходной структурой чувствительности (а точнее, резистентности). В этой книге принято, что они устойчивы ко всему, кроме пяти препаратов: 1) цефтазидима; 2) цiproфлоксацина; 3) амикацина; 4) карбапенемов; 5) цефепима. И даже внутри этой пятерки возбудитель может быть резистентен к цефтазидиму и чувствителен к карбапенему или устойчив к карбапенему и цiproфлоксацину, а чувствителен к амикацину. Существенно отличается чувствительность к антибиотикам бактерий родов *Burkholderia* и *Stenotrophomonas*.

P. aeruginosa — один из «традиционных» возбудителей гнойно-септических заболеваний и осложнений, на долю которого приходится около 30% внутрибольничных инфекций. Синегнойная палочка обладает целым комплексом механизмов развития резистентности к антибиотикам. В настоящее время распространенность устойчивости к карбапенемам среди *P. aeruginosa*, по данным различных исследований, составляет 22–95,9% [Bush K. et al., 1995; Finch R.G., 1997].

Патогены рода *Acinetobacter* все чаще встречаются в качестве возбудителей внутрибольничных инфекций. В некоторых стационарах их высеваемость даже выше, чем *Pseudomonas aeruginosa* [Черенькая Т.В. и др., 2013]. Их выделяют при раневой инфекции, в моче, при госпитальных пневмониях, на цистостомах и трахеостомах, изредка в крови. При инфекционном процессе, вызванном этими возбудителями, необходимо проводить антибиотикотерапию препаратами грамотрицательного резерва. В последнее время в стационарах прижились штаммы *Acinetobacter* sp., устойчивые к карбапенемам. Эффективным средством в таком случае может оказаться только сульбактам, который не выпускается в виде самостоятельной лекарственной формы и входит в состав комбинированных антибиотиков ампициллин/сульбактам и цефоперазон/сульбактам.

Как отмечалось выше, группа неферментирующих грамотрицательных бактерий неоднородна. У нас нет задачи обсуждать всех ее представителей, но еще о двух патогенах необходимо сказать. С учетом особенностей спектра их

антибиотикочувствительности микробиологам важно научиться выделять этих возбудителей из общей группы неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Stenotrophomonas maltophilia — грамотрицательная неферментирующая бактерия. В настоящее время все чаще выделяется как возбудитель внутрибольничных инфекций и представляет серьезную проблему в лечении пациентов в связи с множественной устойчивостью к противомикробным препаратам. *S. maltophilia* нечувствительна к антисинегнойным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, «классическим» фторхинолонам. В рекомендациях, разработанных Институтом клинических и лабораторных стандартов/*Clinical and Laboratory Standards Institution (CLSI)*, предлагается определять чувствительность этого возбудителя только к миноциклину, левофлоксацину и триметоприм/сульфаметоксазолу. В качестве препарата выбора для лечения инфекций, вызванных этим патогеном, рекомендуют триметоприм/сульфаметоксазол или левофлоксацин.

Другой микроорганизм — *Burkholderia cepacia*, который может вызывать вспышки внутрибольничных инфекций (раневые, катетерассоциированные инфекции, пневмонии). Особую опасность бактерии *B. cepacia* представляют для лиц с иммунодефицитами различного генеза. В последнее время участились случаи госпитальных пневмоний и сепсиса, вызванных *B. cepacia*, у послеоперационных больных, находящихся длительно на ИВЛ. При инфекциях, вызванных *B. cepacia*, смертность достигает 83% [Dizbay M. et al., 2009]. Инфекции, вызванные *Burkholderia cepacia*, с трудом поддаются лечению, так как возбудитель обладает природной устойчивостью к большинству классов антибиотиков. Выбор препаратов ограничивается только цефтазидимом, меропенемом, миноциклином и триметоприм/сульфаметоксазолом.

Сейчас существуют работы о том, что механизмы резистентности среди неферментирующих грамотрицательных бактерий (да и других патогенов) к антибиотикам различны. Тем не менее в данной книге, насколько это возможно, мы попробуем свести к минимуму обсуждение подтипов β -лактамаз или модификаций пенициллинсвязывающих белков.

Таблица 2

**Типичные заболевания, при которых выделяют
различные патогены**

Микроорганизм	Патологические состояния
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Пневмония, бронхит, отит, синусит
<i>Streptococcus</i> группы А, <i>Streptococcus pyogenes</i>	Ангина Стрептодермия, рожистое воспаление
Стафилококки коагулазоположительные (<i>S. aureus</i>)	Инфекции в гнойной хирургии (панариций, абсцесс, флегмона, мастит, остеомиелит), сепсис, деструктивная пневмония
Стафилококки коагулазаотрицательные (<i>S. epidermidis</i>)	Сепсис, полимерассоциированные инфекции
Энтерококки (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>), или по старой терминологии стрептококки группы D	Перитонит, инфекции в гнойной хирургии (параректальный абсцесс, свищи, бартолинит), пиелонефрит, бактериальный эндокардит, сепсис
Гемофильная палочка (<i>H. influenzae</i>)	Пневмония, бронхит, синусит, отит
Кишечная палочка (<i>E. coli</i>)	Перитонит, инфекции в гнойной хирургии (параректальный абсцесс, свищи, бартолинит), пиелонефрит, цистит
Клебсиеллы (<i>Klebsiella spp.</i>)	Пневмония, в том числе деструктивная, пиелонефрит, сепсис, перитонит, нагноение ран, вторичный менингит
Энтеробактер (<i>Enterobacter spp.</i>), серрации (<i>Serratia spp.</i>), цитробактер (<i>Citrobacter spp.</i>)	Перитонит, нагноение ран, пиелонефрит, сепсис, госпитальная пневмония, вторичный менингит
Протей (<i>Proteus spp.</i>)	Нагноение ран, пиелонефрит, цистит, госпитальная пневмония
Синегнойная палочка (<i>Pseudomonas spp.</i>)	Инфицирование цистостом, трахеостом, нагноение ран, пиелонефрит, госпитальная пневмония, септикоциемия при ожогах, сепсис, менингит, поражение глаз
Ацинетобактер (<i>Acinetobacter spp.</i>)	Инфицирование цистостом, трахеостом, нагноение ран, пиелонефрит, госпитальная пневмония, сепсис

Таким образом, рассмотрев ранее грамположительные (стрептококки, стафилококки, энтерококки, которые, как уже было отмечено, наиболее часто выявляются в стационарах) и грамотрицательные возбудители, объединим их в одну исходную табл. 2, отражающую также и заболевания, вызываемые этими микроорганизмами.

1.3. АНАЭРОБЫ, ГРИБЫ, ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ

Анаэробы — микроорганизмы, способные жить и развиваться при отсутствии в среде свободного кислорода. Более того, строгие анаэробы как раз не переносят присутствие кислорода — он для них губителен. Анаэробы — основные микроорганизмы по количеству и разнообразию видов в составе нормальной микрофлоры кишечника. Жизнедеятельность анаэробов, их метаболическая активность во многом определяют состояние здоровья хозяина. Но контаминация анаэробами стерильных тканей (кожа и подкожно-жировая клетчатка, брюшная и другие полости, костно-мозговой канал, эндокард клапанов сердца и др.) чревата развитием тяжелых инфекций, сопровождающихся выраженной интоксикацией, высоким риском неблагоприятного исхода.

Об участии анаэробов следует думать и при следующих ситуациях и/или таких вариантах локализации инфекции, как:

- абдоминальная инфекция как результат нарушения целостности кишечной стенки (осложненное течение острого аппендицита, перитонит, внутрибрюшные абсцессы, травматическая или ятрогенная перфорация кишечника, несостоятельность кишечного анастомоза;
- инфекция кожи и мягких тканей вблизи поврежденных слизистых (перианальная зона, инфекция в челюстно-лицевой хирургии и др.);
- развитие инфекции в тканях с нарушенной трофикой (бескислородная питательная среда!) после длительного сдавления, обморожения, тромбоза;
- рецидивирующие или абсцедирующие очаги инфекции, сопровождающиеся скоплением экссудата и тканевого де-

триа (бескислородная питательная среда!) в абсцессах любых органов, закрытых полостях (эмпиема) и др.

Газовая гангрена. К классической клостридиальной анаэробной инфекции относится газовая гангрена (возбудители *C. perfringens*, *C. histolyticum* и др.). Она до сих пор может вызывать гибель или инвалидизацию больных вследствие необратимых повреждений, приводящих к ампутации конечности. Дело здесь не в устойчивости патогенов к антибиотикам. Проблема заключается, во-первых, в молниеносной скорости распространения инфекции, когда препараты просто не успевают оказать свое действие. Во-вторых, в инфекционно-токсическом шоке. К сожалению, достичь хороших результатов при газовой гангрене только за счет смены антибиотика не удастся, необходим полный комплекс хирургических и реанимационных мероприятий. Однако если удастся несколько замедлить развитие процесса, то, конечно, лучше давать препараты более широкого спектра, чем бензилпенициллин. Естественно, с метронидазолом. Дело в том, что кроме борьбы с собственно клостридиями, нужно также защитить пациента от вторичной инфекции, которая развивается на некротической массе и вызвана ассоциациями микроорганизмов.

Неклостридиальная анаэробная инфекция. Самый известный и проблемный микроорганизм среди неклостридиальных анаэробов — *Bacteroides fragilis*. Сохраняет чувствительность среди цефалоспоринов к латамоксефу и цефокситину. Первый в России не зарегистрирован, второй был зарегистрирован, но не продается. Активен против *B. fragilis* также клиндамицин. На практике проблема инфекций *B. fragilis* решается с помощью метронидазола, так как этот препарат наиболее доступен, в том числе и по цене.

Псевдомембранозный колит. Сегодня *Clostridium difficile* стала одним из распространенных и агрессивных внутрибольничных возбудителей. Токсигенный штамм *C. difficile* является этиологическим агентом псевдомембранозного колита. При отсутствии своевременной адекватной терапии данное заболевание приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений.

Вопросам диагностики и лечения псевдомембранозного колита посвящена отдельная гл. 22.

Что делать с анаэробами? Итог обсуждению анаэробов можно подвести следующим образом. С точки зрения практики врач может лишь предполагать участие анаэробного компонента в развитии инфекционного процесса. К сожалению, он, скорее всего, точно не узнает о том, какой именно анаэроб вызвал заболевание. А если и узнает, то не раньше 7 сут от начала микробиологического исследования. Поэтому повторяем: *если опасается анаэробов, добавляйте эмпирически в терапию метронидазол.*

Грибы. Считается, что грибов более 100 тыс. видов, около 500 из них патогенны для человека. Патогенные грибы вызывают четыре большие группы заболеваний.

1. Кератомикозы. По определению бывают на роговых образованиях (ногти, волосы).
2. Системные (или инвазивные) микозы. Это поражение грибами внутренних органов. При дерматофитиях наблюдаются не только заболевания кожи, но иногда тяжелейшие системные инфекции.
3. Кандидозы (заболевания, вызванные дрожжеподобными грибами). Наиболее часты и соответственно широко известны. Они поражают и слизистые, и внутренние органы, т.е. бывают системными.
4. Глубокие микозы. Их нельзя путать с системными микозами, речь идет об особой группе патогенов. Этих возбудителей относят ко 2-й группе патогенности, т.е. приравнивают к холере и вирусу СПИДа.

Препараты. Полная видовая идентификация грибов требует значительных материальных и временных затрат, к тому же противогрибковых антибиотиков очень мало (множество мазей, кремов, лаков для лечения кератомикозов мы не рассматриваем).

Широко известные и доступные по цене нистатин и леворин не всасываются при приеме внутрь и действуют только в пределах поверхности слизистых ЖКТ и на некоторых представителях рода *Candida*. Широко принято назначать эти препараты профилактически.

Наиболее часто системные микозы вызывает *Candida albicans*. Средством выбора лечения такой инфекции является флуконазол. Это связано с его высокой эффективностью против данного возбудителя и, самое главное, хорошей переносимостью. Однако

проблема с флуконазолом заключается в том, что некоторые грибы, отличные от *C. albicans*, исходно нечувствительны к нему. Кроме того, и среди *C. albicans* есть устойчивость к флуконазолу. Селекция грибов рода *Candida*, отличных от *C. albicans* (в частности, *C. krusei*) и резистентной *C. albicans*, происходит там, где препарат используется достаточно широко (например, отделения интенсивной терапии, онкогематологии).

В этих случаях и при других системных микозах, вызванных грибами не рода *Candida*, наиболее эффективным препаратом традиционно считается амфотерицин В. У него наиболее широкий противогрибковый спектр. Тем не менее отечественный амфотерицин В высокотоксичен. В результате врач может оказаться перед дилеммой, когда на одной чаше весов риск смерти больного от прогрессирующего микоза, а на другой — риск летального исхода от лечения. Значительно лучше переносится пациентами более чистый амфотерицин В зарубежного производства (Фунгизон). Липосомальный амфотерицин В еще более безопасен, но одна его инъекция стоит несколько сотен долларов. В России есть амфотерицин В-липидный комплекс (Амфолип), доступный по цене.

Из современных парентеральных антимикотиков в стационарах широко применяются каспофунгин, вориконазол, микафунгин. Каспофунгин рекомендован для лечения инвазивного кандидоза в качестве препарата первой линии и для лечения инвазивного аспергиллеза, резистентного к стандартному лечению. Вориконазол — препарат выбора для лечения аспергиллеза. Его используют и при лечении кандидоза, но необходимо учитывать возможную перекрестную резистентность с флуконазолом для некоторых *Candida sp.* (например, *C. glabrata*). Микафунгин обладает активностью в отношении различных видов грибов родов *Candida* и *Aspergillus*. Рекомендован для лечения инвазивного кандидоза и профилактики грибковых осложнений в гематологии.

В качестве дополнительных препаратов можно указать на флуцитозин (Анкотил), который чаще назначают в комбинации с другими антимикотиками, и всасывающиеся из просвета ЖКТ кетоконазол (Низорал) и интраконазол (Орунгал). Кетоконазол дешевле, но токсичнее флуконазола и отличается

нестабильной биодоступностью. Основное показание к интраконазолу — аспергиллез.

Сколько нужно противогрибковой терапии? Кроме того, нередко возникает вопрос, действительно ли у пациента системный микоз, который следует лечить. Ориентироваться здесь только на микробиологию сложно, так как ее результаты могут озадачить врача. Например, в посевах мокроты часто бывают грибы. Как уже отмечалось, микробиологи при этом обычно не дают какой-либо расшифровки.

Значит ли, что у пациента грибковое поражение легких? Как правило, нет. Большинство грибов непатогенны и просто живут на коже и слизистых человека. Можно вспомнить уроки биологии в некоторых школах, когда ученикам дают посмотреть в микроскоп на зубной налет. Там видны именно грибы, разглядеть в школьный микроскоп бактерии трудно, разрешение не позволяет. Понятно, что те же самые грибы из полости рта оказываются и в анализе.

Поэтому, кроме информации о присутствии грибов в мокроте, желательно иметь информацию об их количестве. Так, если в ответе лаборатории написано «все поле зрения» или «больше 10^6 », то вряд ли это случайно и может сказываться на ходе лечения. А может и не сказываться, потому что такие высокие концентрации в основном встречаются у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. При данной патологии нередки случаи, когда больного уже выписали после традиционной терапии, а задним числом приходит результат посева с грибами.

При пневмониях к грибам в мокроте надо тоже относиться спокойно, если они не присутствуют в высоких концентрациях или вообще нет указаний на концентрации. В подавляющем большинстве случаев лечение надо начинать с обычных антибиотиков, так как грибы ни при чем. Рутинная грамотная терапия пневмонии в 95% оказывается успешной. И лишь около 15–20 больных в год в стационаре на 1 тыс. коек не отвечают на нее. Только тогда можно подозревать онкологию, туберкулез или системный грибковый процесс, между которыми надо проводить дифференциальную диагностику.

Однако назначать антимикотики приходится чаще чем 1–2 раза в год, в основном профилактически.

Внутриклеточные возбудители. В завершение рассказа о микроорганизмах, вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания, необходимо остановиться на еще одной группе патогенов. Речь идет о внутриклеточных возбудителях — микоплазмах и хламидиях. Их часто обсуждают, во-первых, в связи с бронхолегочной патологией, во-вторых, как возбудителей урогенитальной инфекции.

В чувствительности различных внутриклеточных микроорганизмов имеются нюансы, однако на практике учесть их проблематично из-за сложностей культивирования этих патогенов. В последние годы достаточно широкое распространение нашли методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) — обнаружения микоплазм и хламидий в клиническом материале, но на практике это принесло больше вреда, чем пользы. Причины — огромная частота ложноположительных результатов, неправильная интерпретация и как результат гипердиагностика, ведущая к необоснованной, упорной и бессмысленной антибиотикотерапии со всеми вытекающими последствиями.

Внутриклеточные возбудители считаются чувствительными к тетрациклинам, макролидам, фторхинолонам, соответственно эти антибиотики рекомендуют назначать при подозрении на инфекции, вызванные такими патогенами.

2

ЧТО НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ПРИ ВЫБОРЕ АНТИБИОТИКА

Противомикробная активность. Эффективность антибиотика надо оценивать в первую очередь по его способности уничтожить наиболее частых возбудителей при конкретной патологии.

Конечно, кроме противомикробного спектра, эффективность антибиотика зависит от других его свойств. Например, от тканевых концентраций, проницаемости через гистогематические барьеры или периода полувыведения. Однако если лекарство неактивно против типичных возбудителей болезни, самые высокие концентрации в очаге инфекции и самый удобный режим дозирования, абсолютная безопасность и минимальная стоимость не имеют смысла. Все эти параметры можно сравнивать только для тех препаратов, которые обладают необходимой активностью против микробов.

Безопасность. Нежелательные явления, возникающие при назначении того или иного противомикробного средства, обсуждаются в гл. 7. Здесь мы только хотим подчеркнуть, что если они существенно выражены, то необходимо отменять лекарство. Хорошо, если при этом активны другие антибиотики. А ведь бывают ситуации, когда возбудители чувствительны только к тому препарату, который и вызвал проблемы.

Таким образом, иногда безопасность и эффективность терапии прямо связаны. А кроме того, в случае серьезных нежелательных явлений возникают расходы на их диагностику и коррекцию. Да и длительность госпитализации (нетрудоспособности) возрастает, что тоже влечет за собой увеличение стоимости лечения.

Стоимость. Несколько основных положений, связанных со стоимостью антибактериальной терапии.

1. *Сравнивать цены для препаратов с равной эффективностью.* Повторим, что сравнивать цены имеет смысл только для тех препаратов, которые позволяют вылечить больного. Выбирать дешевый, но неспособный уничтожить возбудителя антибиотик — просто разорять больницу или пациента, их деньги потрачены, а помощь не оказана.

2. *Различать стоимость упаковки и стоимость препарата на курс лечения.* Надо сравнивать цены не флакона или упаковки, а цену антибиотиков на курс лечения. Да, один флакон ампициллина дешевле упаковки Сумамеда, однако для лечения пневмонии этих флаконов надо 8 штук в день, и так 7–10 дней, против одной упаковки Сумамеда, поэтому цена на курс лечения Сумамедом меньше (это не опечатка, именно меньше) [Богданов М.Б., Черненькая Т.В., 2000]. Это звучит просто, но на практике постоянно приходится сталкиваться с тем, что аптеки больниц сравнивают цены именно на флаконы/упаковки.

3. *Учитывать полную стоимость лечения.* Если препараты имеют разную эффективность или безопасность (или то и другое вместе), что затрудняет прямое сравнение цен, можно оценить полную стоимость лечения. Она включает не только расходы на приобретение антибиотика, но и стоимость госпитализации (нетрудоспособности), лечебно-диагностических мероприятий, диагностики и коррекции нежелательных явлений, оплату труда персонала, расходных материалов (например, шприцов). При необходимости учитывают и другие показатели, например стоимость утилизации отходов.

В целом расчет полной стоимости лечения достаточно трудоемок и требует использования методов фармакоэкономики. Вместе с тем он позволяет оценить, как влияет на общие расходы, например, то, что один из антибиотиков на 10% безопаснее и на

20% эффективнее, хотя на 30% дороже. Так, в уже цитированном исследовании оказалось, что лечение инфекций нижних дыхательных путей в московской районной поликлинике дороже, если назначать препараты с низкой закупочной стоимостью [Белоусов Ю.Б. и др., 2000]. Это объясняется тем, что они были малоэффективны, а соответственно часто возникали дополнительные расходы на приобретение второго антибиотика. Также они были недостаточно безопасны, поэтому возникали расходы на коррекцию нежелательных явлений. Кроме того, были очевидны различия в длительности нетрудоспособности, но в цитируемой работе этот компонент стоимости не учитывался. Иначе расходы на лечение «дешевыми» препаратами были бы еще выше.

Предотвращение устойчивости патогенов. Пенициллин стали широко применять для лечения инфекционных заболеваний и осложнений с 1942 г. В 1944 г. подавляющее большинство штаммов стафилококков было чувствительно к этому препарату. Однако уже в 1948 г. 65–85% штаммов стафилококков в больницах оказались резистентными к пенициллину [Jawetz E. et al., 1980]. Внедрение в практику в 50–60-х годах XX в. пенициллинов, устойчивых к действию стафилококковой пенициллиназы (метициллин, оксациллин), привело к снижению частоты стафилококковых инфекций. Одновременно отмечен рост числа заболеваний, вызванных грамотрицательными возбудителями. К тому же озабоченность врачей стали вызывать метициллин-резистентные стафилококки (MRSA).

С середины 1970-х годов в арсенале врачей появились цефалоспорины II и III поколения, высокоактивные против грамотрицательных патогенов. В начале 80-х годов XX в. в разных странах мира зарегистрированы вспышки внутрибольничных инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами. Основным механизмом формирования устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспорином стала продукция бактериальных ферментов, разрушающих β -лактамно кольцо антибиотиков (ESBLs). Внедрение в практику J.A. Луоп в 1985 г. имипенема, первого антибиотика из класса карбапенемов, позволило почти два десятилетия держать под контролем инфекции, вызванные грамотрицательными возбудителями.

С конца 1980-х годов грамположительные микроорганизмы (стафилококки и энтерококки) стали основными в структуре «проблемных» патогенов. Это связано с тем, что фактически единственным препаратом для лечения жизнеугрожающих инфекций, вызванных этими возбудителями, долгое время оставался ванкомицин. При развитии устойчивости к этому препарату эффективных антибиотиков не было.

Первые устойчивые к ванкомицину клинические штаммы энтерококков (ванкомицинрезистентные энтерококки/*vancomycin resistant enterococcus* – VRE) были описаны в конце 80-х годов XX в. В настоящее время в европейских странах выделяется 1,1–11,5% VRE [Aznar J. et al., 2012], а в некоторых американских госпиталях доля таких штаммов достигает 75% [Sader H.S., Jones R.N., 2009].

С начала 1990-х годов отмечается широкое распространение в стационарах всего мира MRSA. Доля таких штаммов в отдельных учреждениях превышает 70% [Orsini J. et al., 2012; Caini S. et al., 2013]. Вместе с тем в последнее время появились сообщения о снижении заболеваемости инвазивными MRSA-инфекциями [Caini S. et al., 2013; Kallen A.J. et al., 2010], что связывают с активным внедрением образовательных программ для медицинских работников и более строгим соблюдением принципов инфекционного контроля в стационарах.

С конца 1990-х годов стали поступать сообщения о выделении штаммов стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Сначала такие штаммы выделяли в США и Японии, затем и по всему миру. При заболеваниях, вызываемых такими стафилококками, терапия ванкомицином очень часто неэффективна [Perichon V., Courvalin P., 2009; Howden B.P. et al., 2010].

Увеличение числа заболеваний, вызванных полирезистентными грамположительными возбудителями, способствовало поиску и внедрению в клиническую практику новых противомикробных препаратов. Так, с конца 1990-х годов разрешены к применению эффективные при жизнеугрожающих грамположительных инфекциях антибиотики новых классов: линезолид (класс оксазолидинонов) и даптомицин (класс липопептидов). Был открыт тигециклин – антибиотик из группы глицилцикли-

нов, активный против MRSA, VRE, пенициллинрезистентных пневмококков, энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Разработаны и внедрены в практику цефалоспорины с анти-MRSA-активностью (цефтобипрол и цефтаролин). Сегодня в клинике есть выбор препаратов, позволяющих эффективно лечить инфекционные заболевания, вызванные грамположительными возбудителями, в том числе и полирезистентными.

Тем не менее пока врачи и ученые были сосредоточены на борьбе с MRSA и VRE, грамотрицательные патогены научились вырабатывать механизмы защиты от действия карбапенемов.

Единичные сообщения о выделении клинических штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, стали публиковаться с 1994 г. [Queenan A.M., Bush K., 2007]. Карбапенемы по-прежнему рассматривались как препараты высокоэффективной терапии в случае инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями. В этот период активно рекомендовалась политика *дэскалационной терапии* [Hoffken G., Niederman M.S., 2002]. Согласно такому подходу пациенту с подозрением на грамотрицательную инфекцию предлагалось эмпирически назначать на несколько дней карбапенемы. Затем согласно результатам микробиологического исследования переходить на антибиотики с более узким спектром действия, например цефалоспорины III поколения. Обосновывалась такая тактика тем, что раннее назначение антибиотика с максимально широким спектром активности позволит гарантировать высокую клиническую эффективность и обеспечит экономию средств за счет сокращения сроков госпитализации, уменьшения затрат на неэффективные препараты и коррекцию осложнений. Первое положение, безусловно, верное. А вот переход с карбапенемов через 3–5 дней терапии на более «простые» препараты на практике трудно осуществим. В результате пациенты с жизнеугрожающими заболеваниями, такими как медиастинит, перитонит, менингит, вентиляторассоциированная пневмония, сепсис, но вызванными антибиотикочувствительными штаммами микроорганизмов, получали полный курс терапии карбапенемами. Лечение отдельного пациента, конечно же, было успешным. Однако селективное давление карбапенемов постепенно способствовало изменению

структуры возбудителей внутрибольничных инфекций и значительному распространению полирезистентных штаммов микроорганизмов. В ряде публикаций доказано, что увеличение использования карбапенемов в стационаре способствует быстрому распространению в данном учреждении устойчивых штаммов бактерий [Marchiam D. et al., 2012; McLaughlin M. et al., 2013]. По данным многочисленных работ, фактором риска развития инфекций, вызванных карбапенемрезистентными штаммами, является предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра действия [Chaisathaphol T., Chayakulkeeree M., 2014; Lee H.Y. et al., 2014] и, в частности, карбапенемами [Dizbay M. et al., 2014; Tsai M.H. et al., 2014; Ahn J.Y. et al., 2014; Kim T. et al., 2014].

Микроорганизмы с приобретенной резистентностью к карбапенемам устойчивы ко всем β -лактамным антибиотикам, часто и к препаратам других классов противомикробных средств. В научной литературе встречается несколько терминов, характеризующих резистентность грамотрицательных патогенов к антибиотикам:

- возбудители с множественной лекарственной устойчивостью/*multidrug-resistant* (MDR) — резистентные к трем и более классам антибиотиков;
- со значительной лекарственной устойчивостью/*extensively drug-resistant* (XDR) — резистентные ко всем, кроме одного или двух классов антибиотиков;
- панрезистентные/*pandrug-resistant* (PDR) — устойчивые ко всем известным классам препаратов [Flagas M.E., Karageorgopoulos D.E., 2008].

Резистентность грамотрицательных бактерий к карбапенемам служит маркером XDR или PDR (за исключением видов бактерий с природной устойчивостью к этим препаратам, например *Stenotrophomonas* [Giske C.G. et al., 2008]).

Схематичный экскурс в более чем полувековую историю антибиотиков показывает, что решить проблему борьбы с инфекцией за счет новых противомикробных средств нельзя. Стоимость разработки лишь одного действительно оригинального препарата может достигать до 800 млн долларов (больше половины миллиарда). Расходы на исследования включены в стоимость лекарства и возмещаются потом больницами, пациентами и налогоплательщиками. Самый короткий цикл разработки –

около 7 лет. Итог всегда одинаковый: резистентность неизбежно появляется и нарастает через 3–5 лет после массового выхода антибиотика на рынок. А органы здравоохранения сталкиваются с тем, что экономически не в состоянии выдержать «гонку вооружений» с микробами.

Выход существует — устойчивость патогенов надо предотвращать. Есть много зарубежных исследований о том, что отказ от того или иного препарата (или целой группы антибиотиков) ведет к восстановлению чувствительности. Этот эффект описан и на уровне отдельного блока интенсивной терапии, и на уровне стационара, и даже на уровне целой страны.

Кроме того, риск возникновения устойчивой микрофлоры можно уменьшить и в ходе лечения конкретного больного. Вкратце не следует использовать препараты с избыточной антимикробной активностью, *если можно* обойтись средствами с более узким спектром. К тому же это нередко *может быть* и дешевле. Правда, мы хотим обратить внимание читателя на слова «если можно» и «может быть» в предыдущих предложениях. Потому что у ряда больных и эффективнее, и экономичнее сразу назначить дорогостоящие антибиотики резерва. Как предсказать вероятных возбудителей, не располагая микробиологической поддержкой, и как с максимальной вероятностью выбрать нужные больному антибиотики, описано в гл. 9. Во II части книги все эти вопросы обсуждаются применительно к каждой нозологической форме заболеваний.

* * *

Коротко о главном. При выборе антибиотика в первую очередь надо исходить из известной эффективности того или иного препарата (или группы препаратов) при данной нозологии гнойно-воспалительного процесса. Возбудители различаются в зависимости от локализации очага инфекции — именно этим прежде всего определяется выбор антибиотика. Поэтому остальные параметры (путь введения, тропность к тканям, концентрации в сыворотке/мокроте/моче, безопасность, стоимость лечения и др.) сравнивают только для небольшого круга препаратов, потенциально наиболее показанных для данного заболевания.

Эффективный антибиотик у конкретного больного обеспечивает быструю положительную динамику, клинически это проявляется, как правило, к 3-м суткам лечения. В противном случае чаще всего препарат надо менять.

При анализе антибактериальной терапии (при тех или иных нозологических формах серьезных заболеваний, в том или ином отделении, учреждении, регионе и др.) критериями эффективности являются не только факт выздоровления (критерий выжившие/умершие), но низкая частота смены препаратов в сочетании с общей непродолжительностью антибиотикотерапии.

Стоимость лечения — важный аргумент. Но сравнение цен проводят только среди антибиотиков с достаточной эффективностью, рекомендованных как препараты выбора для данной нозологии. И еще важно, что сравнивают не цены за флакон/упаковку, а стоимость курса лечения.

Помимо заботы об эффективности и экономичности лечения, нужно контролировать и заботиться о мерах предупреждения устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

Если экспресс-методы выявления ведущего патогена (например, по микробным ДНК) недоступны или есть сомнения в качестве микробиологической поддержки, информацию о наиболее вероятных возбудителях и их чувствительности лучше найти в специальной литературе.

Важно учесть, что в этой книге термин «чувствительность» означает процент штаммов возбудителей, которые будут подавлены при назначении данного антибиотика, а не МПК препарата.

Среди основных классификаций антибиотиков выделяют следующие.

- *Антибиотики и синтетические противомикробные средства.* Существует много классификаций веществ, обладающих противомикробным действием. В частности, эти лекарства делят на антибиотики и синтетические противомикробные препараты. Предполагается, что первые из них продуцируются живыми организмами, а другие — находка химиков. Правда, сегодня трудно найти эффективный препарат, к молекуле которого химики «не подвесили» бы какой-нибудь длинный радикал или как минимум отдельный атом. В этой книге принято следующее упрощение: любой противомикробный препарат называется антибиотиком.
- *Антибиотики бактерицидные и бактериостатические.*
- *Классификация по химическому строению.* Практична классификация антибиотиков в соответствии с химическим строением. Препараты сходной структуры обладают идентичным или близким механизмом действия и соответственно могут быть (а могут и не быть) сходны по спектру противомикробной активности, или по побочным

эффектам, или по механизмам развития к ним резистентности.

- *Пример 1.* Гликопептидные антибиотики (ванкомицин и тейкопланин) активны против оксациллинрезистентных стафилококков.
- *Пример 2.* Все антибиотики, в структуре которых хоть что-то напоминает β -лактамное ядро (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), разрушаются β -лактамазами. Правда, этих ферментов много, и те из них, которые инактивируют только бензилпенициллин, бессильны против цефтазидима или карбапенема. Но уж если β -лактамаза разрушает карбапенем, то перед ней не устоит ни пенициллин, ни цефалоспорин III поколения.
- *Пример 3.* Любой аминогликозид неэффективен против пневмококков и анаэробов, а также больше или меньше ото- и нефротоксичен.
- *Пример 4.* Все макролиды эффективны против внутриклеточных возбудителей.

Так что при дальнейшем описании антибиотиков за основу будет взята именно эта традиционная классификация по химическому строению. Кроме того, далее рассматривается еще одна классификация препаратов, предназначенная для упрощения эмпирической антибиотикотерапии (см. ниже название последней классификации).

Классификация антибиотиков по микробиологическим показаниям к применению

Зачем так классифицировать антибиотики. Как следует из предыдущего описания микробов и последующего антибиотиков, и тех и других много. Поэтому сложно выбрать препарат, который будет уничтожать наиболее вероятных патогенов. Достаточно вдуматься в словосочетание *наиболее вероятные патогены*, и проблемы становятся явными. Откуда врач узнает патогены, когда лаборатории нет, или она даст ответ в лучшем случае через 3 дня, и еще неизвестно, какие патогены будут выявлены, а больного надо лечить сейчас. *И даже если будут известны*

эти самые «наиболее вероятные», то, выходит, надо помнить наизусть противомикробный спектр каждого антибиотика из имеющихся в аптеке? Или постоянно листать справочники?

Понятно, что возникает стремление упростить работу за счет классификации, которая позволила бы не запоминать по «имени-отчеству» возбудителей, а затем еще помикробно спектр каждого антибиотика. Было бы проще оперировать целыми группами препаратов и патогенов.

И действительно, на практике некоторые клиницисты используют любые цефалоспорины I поколения преимущественно против грамположительной инфекции, стрептококков и стафилококков, не важно, каких. И неважно, при какой патологии. Ванкомицин — для того же, но в случае устойчивости к оксацилину. Все цефалоспорины II–IV поколения, аминогликозиды, карбапенемы и фторхинолоны против грамотрицательной флоры. Против синегнойной палочки назначают только цефтазидим, цефепим, амикацин, ципрофлоксацин и карбапенемы. То есть речь идет о классификации антибиотиков по микробиологическим показаниям к применению.

Описание классификации. *Классификация микроорганизмов по чувствительности к антибиотикам.* Классификацию антибиотиков мы начнем с возврата к классификации микробов. Традиционный подход основан на окраске патогенов по Граму⁵, с последующим делением на семейства, рода и т.д. Так, среди грамположительных возбудителей один из родов семейства микрококков — стафилококки, а в грамотрицательное семейство энтеробактерий входят рода клебсиелл, протеев, энтеробактера, серраций и др.

Уже упоминалось, что данная классификация полезна клиницистам, потому что антибиотики активны главным образом против грамположительных или грамотрицательных патогенов. Крайними примерами служат ванкомицин, в чьем спектре почти исключительно грамположительная микрофлора, и полимиксин, действующий только против грамотрицательных бактерий. Часто у антибиотиков разная активность в отношении родов микроор-

⁵ Если точнее, на строении клеточной стенки, которое и позволяет микробу либо окрашиваться, либо нет.

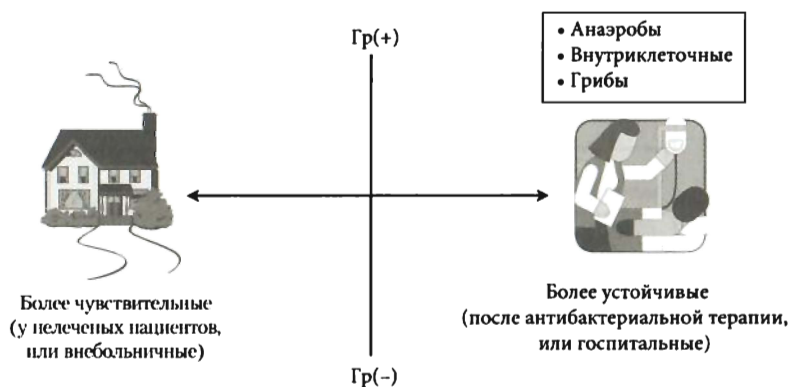


Рис. 1. Классификация патогенов по отношению к антибиотикам

ганизмов или даже видов внутри родов. Например, среди энтерококков *E. faecalis* чувствителен к ампициллину, а *E. faecium* к ванкомицину (и то не всегда).

Такие различия в чувствительности можно выразить более явно. Кроме окраски по Граму, на рис. 1 еще указан уровень устойчивости микробов к антибиотикам. Общее правило таково: у пациентов, не получавших антибиотики, возбудители более чувствительные, а у получавших более резистентные. Иногда говорят про амбулаторную и госпитальную микрофлору. Правда, это несколько неточно, так как у хронического больного, регулярно получающего дома противомикробные средства, бактерии будут устойчивы. Справедливо и обратное, пациенты в стационаре, не получавшие антибиотики, могут не иметь резистентную микрофлору.

На рисунке 2 все микроорганизмы (кроме анаэробов, внутриклеточных патогенов и грибов) отнесены внутрь того или иного сегмента. А некоторые бактерии указаны одновременно и среди чувствительных, и среди устойчивых. Это связано с тем, что у одного и того же возбудителя могут быть резистентные и чувствительные штаммы. Например, стафилококк у амбулаторного пациента с панарицием, скорее всего, чувствителен к оксациллину. Если же стафилококк выделен после лечения карбапенемами, он полирезистентен. Некоторые возбудители даже у больных, не получавших антибиотики, более устойчивы от природы. Это

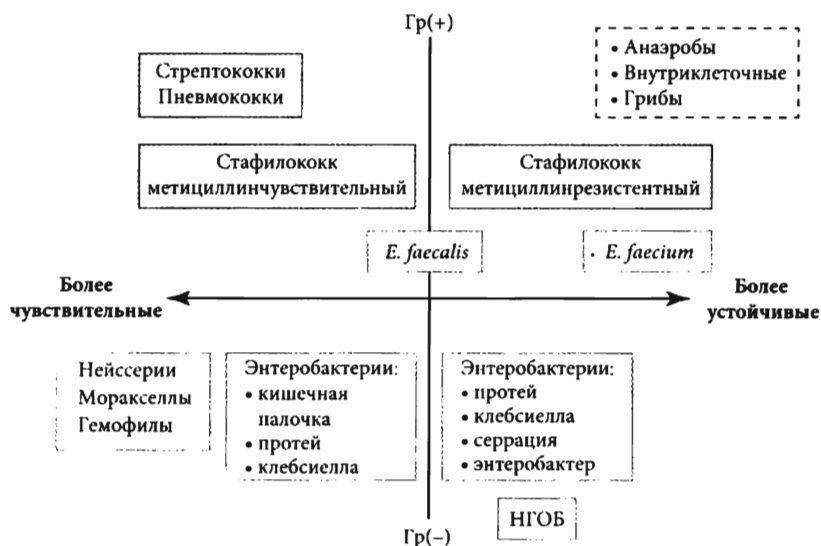


Рис. 2. Классификация патогенов по отношению к их чувствительности и устойчивости

относится к энтерококкам, неферментирующим грамотрицательным бактериям, энтеробактеру и сerratиям.

Мы отмечаем, что смысл такой классификации в том, чтобы облегчить оценку вероятных возбудителей, не имея результатов микробиологического исследования. Даже ответ на вопрос: «*Больной получал антибиотики или нет?*» — позволяет с известной вероятностью предсказать патогенов. Так, у пациентов, не лечившихся недавно антибиотиками, микроорганизмы более чувствительные, а у лечившихся более устойчивые. Если известно, грамположительный или грамотрицательный возбудитель, то картина проясняется еще больше. В гл. 8 предсказание возможных патогенов без помощи микробиологии обсуждается более детально.

Классификация антибиотиков по микробиологическим показаниям к применению. Имея оценку патогенов, легко получить классификацию антибиотиков. Достаточно распределить препараты напротив каждой группы возбудителей. В результате из рис. 2 получается рис. 3.

<p>Стрептококки Бензилпенициллин Ампициллин Макролиды Цефалоспорины I поколения</p>	<p>Стафилококки метициллинчувствительные Оксациллин Цефалоспорины I поколения Макролиды (±) Цефалоспорины II, III поколения (±) Ко-амоксиксиллин (±) Ципрофлоксацин (±)</p>	<p>Стафилококки метициллинрезистентные Ванкомицин Линезолид Даптомицин Цефтаролин</p>	<p>Против более чувствительных</p>	<p>Против более устойчивых</p>
<p>Гемофильная палочка Ампициллин (±) Азитромицин Кларитромицин Цефалоспорины II, III поколения Ко-амоксиксиллин</p>	<p><i>E. faecalis</i> Ампициллин Ко-амоксиксиллин Ванкомицин Линезолид Даптомицин</p>	<p><i>E. faecium</i> Ванкомицин Линезолид Даптомицин</p>	<p>Против более чувствительных</p>	<p>Против более устойчивых</p>
<p>Гемофильная палочка Ампициллин (±) Азитромицин Кларитромицин Цефалоспорины II, III поколения Ко-амоксиксиллин</p>	<p>Энтеробактерии Ампициллин (±) Цефалоспорины II, III поколения Ко-амоксиксиллин Гентамицин Ципрофлоксацин</p>	<p>Энтеробактерии Цефтазидим (±) Цефалоспорины IV поколения Эртапенем Амикацин Ципрофлоксацин</p>	<p>Против более чувствительных</p>	<p>Против более устойчивых</p>
<p>Моракселлы Макролиды Цефалоспорины II, III поколения Ко-амоксиксиллин</p>	<p><i>Acinetobacter</i> sp. Цефалоспорины IV поколения Карбапенемы (антисинег.) Амикацин Ципрофлоксацин Сульбактам</p>	<p><i>V. sordida</i>, <i>S. maltophilia</i> Ко-тримоксазол Левифлоксацин</p>	<p>Против Gr(-)</p>	<p>Против более устойчивых</p>
<p>Гемофильная палочка Ампициллин (±) Азитромицин Кларитромицин Цефалоспорины II, III поколения Ко-амоксиксиллин</p>	<p>Энтеробактерии Ампициллин (±) Цефалоспорины II, III поколения Ко-амоксиксиллин Гентамицин Ципрофлоксацин</p>	<p>Энтеробактерии Цефтазидим (±) Цефалоспорины IV поколения Эртапенем Амикацин Ципрофлоксацин</p>	<p>Против более чувствительных</p>	<p>Против более устойчивых</p>
<p>Моракселлы Макролиды Цефалоспорины II, III поколения Ко-амоксиксиллин</p>	<p><i>Acinetobacter</i> sp. Цефалоспорины IV поколения Карбапенемы (антисинег.) Амикацин Ципрофлоксацин Сульбактам</p>	<p><i>V. sordida</i>, <i>S. maltophilia</i> Ко-тримоксазол Левифлоксацин</p>	<p>Против Gr(-)</p>	<p>Против более устойчивых</p>

Рис. 3. Классификация антибиотиков по микробиологическим показаниям к применению

Из него следует, что против каждой группы микробов лучше назначать определенные препараты. Например, незащищенные пенициллины и макролиды применяют против очень чувствительных грамположительных патогенов, а ванкомицином лечат больных тоже с грамположительной, но полирезистентной микрофлорой. Ряд препаратов например ампициллин или ципрофлоксацин, можно использовать против нескольких групп микробов.

Следует оговорить, что расположение антибиотиков в определенных местах схемы не означает неэффективность некоторых других средств. Просто назначение этих других препаратов будет неоправданно дорогим, или появится риск суперинфекции, или возможен рост устойчивости возбудителей.

Например, в гл. 1 обсуждалось, что стрептококки чувствительны даже к бензилпенициллину.

А можно ли вылечить стрептококковую инфекцию, т.е. ангину, рожистое воспаление или крупозную пневмонию, ванкомицином, цефалоспоридами II–IV поколения или карбапенемами? Да, можно. Но зачем за них платить, если пациент быстро поправится при назначении более дешевых средств?

Кроме того, в гл. 2, посвященной требованиям к эффективной противомикробной терапии, указывалось, что важно предотвращать устойчивость возбудителей. С этой точки зрения ряд препаратов лучше не использовать широко, а сохранять их в резерве для тяжелых больных. Тогда устойчивость микробов к этим антибиотикам будет маловероятна.

Какие антибиотики лучше назначать против конкретных патогенов. В качестве описания рис. 3 и подготовки к описанию антибиотиков в следующих главах кратко перечислим, что лучше назначать при инфекциях, вызванных основными группами патогенов.

Стрептококки, включая пневмококки. Достаточно незащищенных пенициллинов, оксациллина, или макролидов. Допустимы цефалоспорины I поколения. Цефазолин несколько дороже бензилпенициллина или оксациллина, но его инъекции делают реже и поэтому он комфортней для пациента. Пероральные цефалоспорины I поколения, ампициллин (амоксциллин) и макролиды дешевле и удобней, чем инъекционные антибиотики.

Стафилококки метициллин-/оксациллинчувствительные. Достаточно оксациллина или цефалоспоринов I поколения.

При тяжело протекающей инфекции или риске присоединения к стафилококкам другой микрофлоры (например, на обширных участках некроза) могут быть оправданны цефалоспорины II или III поколения, цiproфлоксацин. К макролидам стафилококки быстро становятся устойчивыми.

Enterococcus faecalis. Препаратами выбора являются ампициллин, амоксициллин или их комбинация с ингибиторами β -лактамаз, например ко-амоксиклав. Защищенные пенициллины эффективны и тогда, когда штаммы *E. faecalis* продуцируют β -лактамазы. Иногда приходится переходить на ванкомицин или линезолид.

Enterococcus faecium. Можно попробовать начать лечение с ампициллина, но устойчивость этих микробов ко всем β -лактамам (и другим) антибиотикам высокая. Она обусловлена не столько продукцией β -лактамаз, сколько модификацией белка, с которым связываются препараты. Поэтому защищенные пенициллины вроде ко-амоксиклава также неэффективны. Рекомендуется ванкомицин или линезолид. Но нужно помнить, что в последние годы и в нашей стране появилось значимое количество энтерококков, устойчивых к ванкомицину, особенно у пациентов реанимационных отделений.

Стафилококки метициллин-/оксациллинрезистентные. Эффективность гарантирована только при назначении ванкомицина или линезолида, или даптомицина. При локальной инфекции, вызванной оксациллинрезистентными стафилококками, например ограниченном хроническом остеомиелите, раньше иногда «жалели» ванкомицин и назначали цiproфлоксацин, в том числе перорально. Если бы так делали редко, то сохранилась бы неплохая чувствительность стафилококков к этому фторхинолону (именно к нему, а не к другим препаратам этой группы). Но в связи с широким использованием этого препарата, особенно в амбулаторной практике, он потерял свою эффективность⁶.

⁶ К сожалению, наши участковые врачи назначают цiproфлоксацин (Цифран, Ципролет и т.д.) не для лечения тяжелых инфекций, вызванных синевой палочкой или полирезистентными стафилококками, а там, где препарат неэффективен — для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей. Этот вопрос также обсуждается в гл. 5 и во II части книги, посвященной выбору антибиотиков при инфекциях дыхательных путей.

Моракселлы. Эти патогены продуцируют β-лактамазы в 90% случаев, поэтому назначать ампициллин (амоксициллин) и цефалоспорины I поколения бесполезно. Эффективна терапия макролидами, цефалоспоридами II и III (но не I) поколения, ко-амоксиклавом.

Гемофильная палочка. Из макролидов можно назначать только азитромицин или кларитромицин. Ампициллин эффективен, если нет продукции β-лактамаз. Из β-лактамных антибиотиков лучше (высокоэффективно и достаточно дешево, если внутрь) применять пероральные цефалоспорины II поколения или ко-амоксиклав. Гентамицин долго считался активным против этих возбудителей, однако в последние годы в стандартах CLSI он не фигурирует в списке антигемофильных антибиотиков. Одна из причин – низкая концентрация аминогликозидов в бронхолегочной ткани.

Кишечная палочка, протей индол-отрицательный (Proteus mirabilis), клебсиелла у больных, не получавших антибиотики. Можно попробовать начать терапию с ампициллина или амоксициллина, но если штаммы вырабатывают β-лактамазы (например, клебсиеллы почти всегда), то незащищенные пенициллины бесполезны. Эффективно лечение гентамицином, цефалоспоридами II и III поколения, ко-амоксиклавом, ципрофлоксацином.

Кишечная палочка, или клебсиелла, после лечения антибиотиками, протей индол-положительный (Proteus vulgaris) энтеробактер, сerratia. Иногда терапию начинают с цефалоспоринов II или III поколения, если больной лечился ампициллином с гентамицином. Тем не менее у пациентов, уже получавших без эффекта цефалоспорины I–III поколения, с большой вероятностью потребуются цефепим, карбапенемы, амикацин или ципрофлоксацин. В гл. 4 устойчивость грамотрицательной микрофлоры к β-лактамам рассмотрена более детально.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии. При инфекции, вызванной синегнойной палочкой или другими неферментирующими грамотрицательными бактериями, могут быть эффективны цефтазидим, цефепим, карбапенемы, амикацин, ципрофлоксацин.

Acinetobacter sp. Могут быть эффективны препараты грам-отрицательного резерва. Если больной длительно находится

в стационаре, то высока вероятность инфицирования штаммами, устойчивыми к карбапенемам и другим традиционным антибиотикам. Эффективное средство — сульбактам. Последний доступен только в комбинированных препаратах, рекомендованное назначение — или ампициллин/сульбактам, или амоксициллин/сульбактам, или цефоперазон/сульбактам. Причем эффективность лечения в данной ситуации не будет зависеть от первого препарата в комбинации. Это повлияет только на возможные побочные эффекты и стоимость терапии.

Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia. Этих возбудители относят к неферментирующим грамотрицательным бактериям, вместе с тем они помимо прочих ферментов продуцируют металлозависимые β-лактамазы, которые разрушают даже карбапенемы. Кроме того, устойчивость данных патогенов часто связана с механизмами, которые не зависят от продукции β-лактамаз. При выделении таких микробов необходимо назначать ко-тримоксазол (Бисептол).

Ограничения классификации. Сегодня существуют различные взгляды специалистов на классификацию антибиотиков, которую по микробиологическим показаниям к применению можно критиковать.

Как это цефалоспорины I поколения только против грамположительной инфекции?! Разве цефазолин неэффективен против кишечной палочки, которая грамотрицательная?! Ну иногда эффективен.

Как это III поколение цефалоспоринов в основном против грамотрицательной флоры?! Разве они неактивны против стрептококков и оксациллинчувствительных стафилококков?! Ну активны.

Почему это ципрофлоксацин антисинегнойный, а норфлоксацин нет?! Ну чувствительны к норфлоксацину 50% штаммов *Pseudomonas*. А к ципрофлоксацину 80%⁷!

А цефазолин мы использует там, где стафилококки есть (маститы, флегмоны, остеомиелиты), а кишечной палочки нет!

⁷ Внимательный читатель вспомнит, что с точки зрения клинициста чувствительность лучше понимать, как процент чувствительных штаммов, а не как МПК.

А там, где есть *E. coli*, мы ампициллин с гентамицином даем! Потому что дешевле! И если у больного после цефалоспоринов III поколения возникает грамположительная суперинфекция, то ее ничем, кроме ванкомицина/линезолида, не возьмешь! И нечего тут про МПК и металлозависимые β -лактамазы рассказывать, наша лаборатория вообще ответы на 10-е сутки выдает! Вот читайте: «...стафилококк к Цефамезину чувствителен, а к цефазолину резистентен» (!) (Авторы не шутят, мы на самом деле держали в руках подобный анализ, сделанный в крупном московском клиническом центре, когда к одной и той же молекуле умудрились выдать разную чувствительность.)

В общем, сплошные разногласия.

Противомикробный спектр и микробиологические показания к применению. Приведенный выше не слишком академический по форме спор обусловлен вполне уважаемыми расхождениями во взглядах его участников. Один из оппонентов говорит об антимикробном спектре препаратов. И считает, что если возбудители чувствительны к антибиотику, то его можно назначать. Именно противомикробный спектр максимально детально расписывает такая серьезная организация, как FDA, при выдаче разрешений на использование препаратов у больных.

А другой участник спора указывает, что нереально выбирать антибиотик, ориентируясь только на перечень возбудителей из аннотации к препарату или справочника. Этот перечень иногда бывает очень длинный, что ведет к рассуждениям об «антибиотике широкого спектра». Например, *S. pneumoniae* есть в спектре и бензилпенициллина, и карбапенемов. Соответственно крупную пневмонию теоретически можно лечить и тем и другим. А на практике избыточный по спектру антибиотик оказывается неоправданно дорогим и способствует селекции устойчивой микрофлоры.

Чтобы избежать проблем со стоимостью и устойчивостью, второй участник спора в спектре конкретного антибиотика игнорирует тех возбудителей, которые чувствительны к более простым (и дешевым) препаратам.

- *Пример 1.* Из спектра ванкомицина можно вычеркнуть метициллин- (оксациллин-) чувствительные стафилококки, потому что они гибнут от легкодоступных оксацилли-

на и цефазолина. Тогда в качестве микробиологических показаний к ванкомицину остаются только энтерококки, устойчивые к ампициллину, и оксациллинрезистентные стафилококки.

- *Пример 2.* В спектре карбапенемов можно пренебречь любыми микробами, кроме полирезистентной грамотрицательной микрофлоры. Ведь против «домашних» грамотрицательных бактерий можно назначить множество антибиотиков, от гентамицина до цефалоспоринов II или III поколения. Карбапенемы следует назначать в случае энтеробактерий, вырабатывающих ESBLs⁸, или синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий.

В результате такого «микробиологического вычитания» и получается классификация препаратов по микробиологическим показаниям, представленная на рис. 3. В целом микробиологические показания к антибиотикам уже, чем их противомикробный спектр.

Такая классификация резко упрощает эмпирический подбор терапии. Против относительно чувствительных микроорганизмов (у пациентов, не получавших антибиотики) надо назначать более простые препараты из левой части рис. 3. А в случае устойчивых бактерий (при неэффективности предыдущих назначений) — антибиотики из правой части рис. 3. Они с большой вероятностью способны преодолеть резистентность. Если известна оценка возбудителя по Граму, то выбор антибиотиков будет еще более точным. В следующих главах мы рассмотрим эти вопросы применительно к отдельным препаратам или их группам более подробно.

⁸ Эти β-лактамазы обсуждаются в гл. 4.

4

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

К β -лактамным антибиотикам относят те препараты, которые разрушаются β -лактамазами. Или не разрушаются некоторыми из них, потому что включают в себя ингибиторы этих ферментов. β -лактамов существует огромное множество: и просто пенициллины, и уреидопенициллины, и аминопенициллины, и цефалоспорины I–V поколения, монобактамы, карбапенемы... Кроме структурного сходства и соответственно способности разрушаться β -лактамазами, у этих антибиотиков мало что есть общего.

4.1. УСТОЙЧИВОСТЬ К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ

Прежде чем приступить к обсуждению препаратов, рассмотрим то, что их объединяет, а именно, β -лактамазы, и упомянем другие механизмы резистентности. Сразу оговорим, что обсуждение будет идти только в тех пределах, которые имеют отношение к выбору антибиотиков в практическом здравоохранении. Связано это с тем, что β -лактамазы – крайне запутанная тема даже среди исследователей.

Классификации β -лактамаз. Например, сейчас используют несколько классификаций β -лактамаз. *Одна из классификаций использует исторически возникшие сокращения названий фер-*

ментов. Например, сульфгидрил-вариабельные/*sulphydryl-variables* (SHVs) или специфичные для псевдомонас/*pseudomonas aeruginosa* (PSA) либо на основе оценки соотношения структура-активность/*structure-activity relationship* (SAR) – Южная Африка.

Другие классификации оперируют тем, насколько β-лактамазы активны против тех или иных антибиотиков и подавляются ингибиторами. Ферменты в одной из таких классификаций имеют смешанное цифробуквенное обозначение.

Пример: 2a (не разрушают оксациллин и цефалоридин), 2b (разрушают оксациллин и цефалоридин), 2bc (кроме оксациллина и цефалоридина еще разрушают цефотаксим), и все три гормозятся клавулановой кислотой. Всего таких номеров с сопутствующими буквами от 1 до 4 [Bush K. et al., 1995]. Причем каждое обозначение соответствует не отдельной β-лактамазе, а целому классу ферментов, которых насчитывают уже более 200.

Общепотребительна *функциональная классификация*, основанная на субстратной специфичности ферментов (способности к преимущественному гидролизу β-лактамов определенных групп – пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов).

Наиболее распространенная сегодня классификация – *структурная*. Она учитывает первичную аминокислотную структуру ферментов и пространственную структуру активного центра. По структуре аминокислотной последовательности β-лактамазы делятся на четыре молекулярных класса – А, В, С и D [Bush K. et al., 1995]. Ферменты класса В – металлосодержащие гидролазы (в активном центре содержат один или два атома цинка), ферменты классов А, С и D – сериновые гидролазы.

Кроме того, принято указывать, хромосомная β-лактамаза или плазмидная. В первом случае ее продукцию кодируют гены, расположенные в ядре бактериальной клетки, а во втором – гены, которые находятся в цитоплазме. Традиционно считалось, что активность хромосомных β-лактамаз не подавляется ингибиторами. И напротив, плазмидные β-лактамазы легко ингибируются той же клавулановой кислотой.

Вместе с тем сейчас обнаружены хромосомные β-лактамазы, чувствительные к ингибиторам. И наоборот, изучены

плазмидные ферменты, которые не подавляются клавулановой кислотой и другими ингибиторами, разрешенными к клиническому применению. Более того, высказывается точка зрения, что все β -лактамазы исходно хромосомные и лишь затем некоторые из них мигрировали в цитоплазму (стали плазмидными). Например, есть плазмидные разновидности изначально хромосомной β -лактамазы с названием ампициллин класса C/*ampicillin class C* (AmpC).

На протяжении последних 15–20 лет в научной и практической литературе интенсивно обсуждают такую разновидность плазмидных β -лактамаз, как ESBLs. Если микробы их продуцируют, то все цефалоспорины оказываются клинически неэффективными. Средства выбора – карбапенемы. Но за почти 30-летний период использования карбапенемов⁹ в клинике микробы научились бороться и с этими антибиотиками. В настоящее время описано порядка 10 групп карбапенемаз, входящих в разные молекулярные классы β -лактамаз (A, B и D). Большинство генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, входит в состав так называемых интегронов, распространяющихся между микробами с помощью плазмид и транспозонов. В состав таких интегронов входят генные касеты, несущие детерминанты устойчивости к антибиотикам других классов.

Чтобы совсем запутать картину, укажем, что один и тот же микроб способен вырабатывать несколько видов и плазмидных, и хромосомных β -лактамаз одновременно. Причем бывает, что клавулановая кислота (или другой ингибитор) может теоретически угнетать некоторые из них, однако синтез ферментов происходит очень интенсивно (гиперпродукция). Тогда, чтобы подавить высокие концентрации β -лактамаз, нужно большое количество ингибитора, превышающее клинически безопасные значения. А в терапевтических дозах ингибиторов не будет хватать, и тогда

⁹ Имипенем был введен в клиническую практику в 1985 г. Первая оксациллиназа/*oxacillinase* (ОХА)-карбапенемаза описана в 1993 г., в 1996 г. – карбапенемазы клебсиелла пневмонии/*klebsiella pneumoniae carbapenemase* (КРС) в Северной Каролине (США) и металло- β -лактамаза 2 интегронкодированная из Вероны/*Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase 2* (VIM-2) *P. aeruginosa* на юге Франции; в 2008 г. – металло- β -лактамаза из Нью-Дели/*New Delhi metallo-beta-lactamase* (NDM) *K. pneumoniae*.

бесполезно назначать, например, амоксициллин с клавулановой кислотой или цефоперазон с сульбактамом. Кроме продукции β -лактамаз, тот же самый микроорганизм может иметь другие механизмы устойчивости. Например, нарушается связывание антибиотиков с белками патогена или усиливается выброс препаратов из бактерии либо лекарства не могут проникнуть внутрь клетки через ее мембрану.

Таким образом, из всего многообразия β -лактамаз карбапенемазы представляют собой наибольшую угрозу. В результате приобретения бактериями генов карбапенемаз формируются клоны панрезистентных микроорганизмов, быстрораспространяющихся, вызывающих серьезные жизнеугрожающие и трудно поддающиеся лечению инфекции.

Значение данных о β -лактамазах для практики. Очевидно, что ни одна лаборатория в практическом здравоохранении, отечественная или зарубежная, не в состоянии распутать этот клубок из сотен β -лактамаз и не- β -лактамазной устойчивости. *А как тогда назначать антибиотики отечественному врачу, который зачастую вообще не имеет микробиологической поддержки?*

К счастью, научные изыскания пока не требуют значительных изменений в практике антибиотикотерапии. Многие устойчивые понятия сохраняют свое значение. Цефазолин был и остается лучше ампициллина при стафилококковых инфекциях. Ко-амоксиклав в отличие от ампициллина активен против многих β -лактамазапродуцирующих бактерий. Цефалоспорины III поколения эффективнее препаратов I поколения в отношении грамотрицательных микробов. Карбапенемы позволяют бороться с более устойчивыми возбудителями лучше, чем цефалоспорины, — такое мнение тоже правильное.

Реально же накопление знаний о β -лактамазах привело к пересмотру взглядов только на несколько препаратов. Более детальное обсуждение находится в разделах, посвященных соответствующим препаратам. Устойчивость к другим группам антибиотиков, естественно, зависит от не- β -лактамазных механизмов.

Откуда возникают устойчивые штаммы. Выше рассматривалась устойчивость микробов к β -лактамам антибиотикам. В результате у читателя может возникнуть вполне логичное предположение, что надо либо тормозить β -лактамазы, либо

делать антибиотики, которые ферменты не могут разрушить. (Не- β -лактамазные механизмы устойчивости можно пока для простоты опустить.) В общем-то, оба подхода в известной степени реализованы. Есть ингибиторы β -лактамаз и есть карбапенемы, устойчивые к большинству β -лактамаз (хотя и не ко всем).

Правда, в жизни эти препараты часто неэффективны. Чтобы понять, почему так происходит, надо от механизмов устойчивости отдельно взятого микроба посмотреть на более широкую картину. β -лактамазы, их типы и скорость продукции, связывание антибиотика с белками бактерии, проницаемость мембран для антибиотиков – все это очень важно. *Однако возникает вопрос: откуда у больного вообще появляются резистентные возбудители?* В качестве ответа на него указывают три основных механизма появления устойчивых штаммов и их сочетание.

Часто считают, что устойчивый микроб приходит извне. Например, от других больных, от медицинского персонала, или из окружающей среды (катетеров, перевязочного материала и т.д.). За рубежом обсуждают связь между резистентными к ванкомицину энтерококками и применением гликопептидов в ветеринарии. Трудно спорить с тем, что надо соблюдать санитарно-гигиенические правила. Например, во всех операционных и перевязочных следует заменить вафельные полотенца бумажными, мыло в кусках жидким мылом в вертикальных контейнерах, а в отделении урологии стеклянные банки без крышек закрытыми мочеприемниками [Богданов М.Б. и др., 2000]. После устранения типичных «узких мест» риск появления устойчивого штамма извне снижается. Правда, полирезистентных бактерий от этого принципиально меньше не становится, потому что существуют и другие механизмы появления устойчивости.

Так, *нередко возбудитель болезни теряет чувствительность к антибиотикам в ходе лечения.* Препарат вызывает мутацию в генетическом материале патогена или среди бактерий исходно было несколько устойчивых клеток, или резистентные штаммы приходят извне. При любых обстоятельствах при использовании противомикробных средств погибают чувствительные микробы, а резистентные выживают и расселяются по пациенту. Этот процесс называется *селекционным давлением антибиотиков*. В качестве иллюстрации в табл. 3–4 приведены сдвиги чувствительности

стафилококков и кишечной палочки в зависимости от антибактериального анамнеза [Богданов М.Б., Черненькая Т.В., 2000].

Таблица 3

Устойчивость стафилококков к оксациллину в зависимости от антибактериального анамнеза пациентов

Стафилококк	Пациенты, которые антибиотики	
	не получали, %	получали*, %
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 88)	5	38
<i>Staphylococcus</i> коагулазонегативные (n = 103)	18	43

* Различие в чувствительности штаммов от больных до и после назначения антибиотиков достоверно, $p < 0,001$.

Таблица 4

Устойчивость кишечной палочки к β -лактамам в зависимости от антибактериального анамнеза пациентов

Устойчивость <i>Escherichia coli</i>	Пациенты, которые антибиотики	
	не получали, %	получали*, %
К ампициллину (n = 68)	48	78
К цефалоспорином III поколения (n = 55)	10	38

* Различие в чувствительности штаммов от больных до и после назначения антибиотиков достоверно, $p < 0,05$.

Селекционное давление антибиотиков может проявляться иначе. В ходе лечения погибает возбудитель заболевания. Но антибиотики — не автоклав, стерилизовать ими больного невозможно. Место первоначального патогена занимают другие микробы, которые не восприимчивы к ранее назначенному препарату. Например, после назначения карбапенемов синегнойная палочка сменяется оксациллинустойчивыми стафилококками. Иногда подобный процесс называют суперинфекцией¹⁰.

¹⁰ Авторы стараются избегать термин *суперинфекция*, потому что он несет оттенок безнадежности для пациента — мол, если супер, то и сделать ничего нельзя. На самом деле цифровые данные в табл. 2 показывают, что постоянно приходится иметь дело со сменой микрофлоры.

В табл. 5 представлены данные о селекционном давлении антибиотиков. Из нее видно, что смена микрофлоры происходит чаще, чем появление устойчивости у одного и того же вида микробов.

Таблица 5

**Выделение клинически значимых микроорганизмов
в повторных анализах**

Характеристика микрофлоры	Микроорганизмы, %
Персистенция – выделение ранее идентифицированного микроорганизма без смены чувствительности к антибиотикам (количество больных, $n = 55$)	34
Выделение ранее идентифицированного микроорганизма со сменой чувствительности к антибиотикам ($n = 32$)	20
Суперинфекция – появление другого клинически значимого микроорганизма ($n = 75$)	46
Всего больных ($n = 162$)	100

В таблице 5 представлено сравнение клинически значимых микроорганизмов в исходных и повторных анализах у одного и того же больного. Учитывались только микробы, которые были выделены из того же биологического материала, что и при первичном посеве. Время между анализами составляло 3 дня и более. Для нужд данной таблицы из базы данных «Антибиотика» была выбрана чувствительность к оксациллину, ампициллину, гентамицину, амикацину, ципрофлоксацину, имипенему, цефалоспорином III поколения, включая цефтазидим.

Например, если больному анализ мочи повторяли через 5 дней и в обоих случаях выделялась кишечная палочка, устойчивая к ампициллину и чувствительная ко всем остальным перечисленным антибиотикам, это записывалось как персистенция. А если во втором анализе кишечная палочка в добавление к ампициллину была устойчива еще к гентамицину, это расценивалась как смена чувствительности (даже если в отношении других антибиотиков ничего не менялось). Ситуации, когда в повторном анализе вместо кишечной палочки (или в дополнение к ней) выделялись, например, стафилококки в клинически

значимых концентрациях, обозначены как смена микроорганизма.

Естественно, подобный анализ очень грубый и оставляет много вопросов:

- неясно, с чем связана персистенция;
- больного неправильно лечили;
- или повторение анализа через 3 дня слишком малый срок для оценки эрадикации;
- или микрофлора в моче случайное проявление недиагностированного и соответственно нелеченого пиелонефрита у пациента с инфарктом миокарда.

Однако даже при такой поверхностной оценке видно, что смена микроба происходит чаще, чем смена чувствительности. Данное обстоятельство влияет на выбор препаратов. Так, при синегнойной инфекции в случае неэффективности цефтазида больному можно было бы назначить карбапенемы или амикацил. Но когда место синегнойной палочки занимают энтерококки или метициллинрезистентные стафилококки, это делать бесполезно.

Вполне вероятно сочетание нескольких механизмов развития устойчивости. Если антибиотик подавил нормальную микрофлору, то она уже не мешает устойчивому патогену из окружающей среды перебраться на пациента. Для борьбы с новым микробом назначают другой препарат. После этого возбудитель мутирует и приобретает резистентность не только к первому, но и ко второму антибиотику. При этом чувствительные штаммы без мутаций погибают и остаются только устойчивые микробы.

Из описания этих процессов становится ясно, что и ингибиторы β -лактамаз, и самые устойчивые к разрушению антибиотики не являются панацеей. Бесполезно назначать карбапенемы, если вместо синегнойной палочки появились грибы или оксациллиноустойчивые стафилококки. Поэтому из-за смены устойчивости и возбудителей надо помнить обо всем арсенале противомикробных средств, доступных врачу, а не быть приверженцем одной группы препаратов, в частности цефалоспоринов или карбапенемов.

После такого напоминания перейдем наконец к обсуждению отдельных β -лактамных антибиотиков.

4.2. НЕЗАЩИЩЕННЫЕ И ЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Среди незащищенных пенициллинов рассмотрим бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, оксациллин, ампициллин и другие пенициллины.

Бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин

Если вы подозреваете у пациента стрептококковую инфекцию (ангину, крупозную пневмонию, стрептодермию), можно делать ему 4–6 инъекций бензилпенициллина в день¹¹. А можно заменить пенициллин более комфортными и не менее активными антибиотиками. Вопрос только денег и вашего отношения к пациенту (а заодно к медсестре). Большими дозами бензилпенициллина можно также лечить менингококковый менингит. А можно дать цефтриаксон 1 раз в день с тем же клиническим эффектом.

Если же нет уверенности в том, что инфекция именно стрептококковая (пневмония не соответствует классической клинической картине из старых учебников или если не стрептодермия, а просто гнойная инфекция мягких тканей), бензилпенициллин давать нельзя. Потому что в патологический процесс с очень высокой вероятностью вовлечены другие микробы, устойчивые к этому препарату. Например, свыше 90% стафилококков и нейсерий продуцируют β -лактамазы (пенициллиназы), не говоря о других возбудителях.

Существует еще феноксиметилпенициллин, который по спектру противомикробной активности является тем же бензил-

¹¹ Специально хотелось бы отметить, что пропагандируемая кое-где практика введения бензилпенициллина 2 раза в день противоречит всем имеющимся инструкциям, начиная с классического справочника В.Д. Машковского и вплоть до изданного в 1998 г. учебно-методического пособия МЗ РФ по антибактериальной терапии пневмоний у взрослых, изданного в 2013 г. справочника по антимикробной терапии под редакцией Р.С. Козлова. Более того, когда у одного из идеологов двукратного введения бензилпенициллина напрямую спросили об используемой им методике оценки эффективности подобного режима терапии, то оказалось, что исследование не было сравнительным, т.е. отсутствовали исследуемая и контрольная группа пациентов, не говоря о рандомизации. А об эффективности судили по тому, что все дети с бронхитом и пневмонией выздоровели, никто не умер...

пенициллином, т.е. эффективен только против стрептококков. Единственное отличие — принимается внутрь.

Оксациллин

В отличие от ампициллина или карбенициллина, которые обсуждаются чуть ниже, оксациллин обладает узким спектром антимикробной активности. Его даже не назовешь антибиотиком против грамположительной инфекции. Ведь он не действует против энтерококков, а против стрептококков более активен бензилпенициллин. Поэтому оксациллин — антистафилококковый препарат, устойчивый к β -лактамазам этих микробов. Его разрабатывали в конце 1950-х годов, чтобы бороться с первой волной «стафилококковой чумы».

Активность только против стафилококков — не маловато ли? А ведь это почти вся гнойная хирургия: панариции, флегмоны, маститы, раневая инфекция мягких тканей. Оксациллин достаточно успешно используют в педиатрии при гематогенных остеомиелитах (но гнойные хирурги во взрослых стационарах его не любят из-за низких концентраций в кости). Добавьте сюда деструктивные пневмонии у людей молодого и среднего возраста — основной патоген тоже стафилококк. Поэтому оксациллин может занимать достаточно почетное место в клинике, тем более что дешев.

Вместе с тем больные переносят цефалоспорины I поколения существенно легче. И в ткани тот же цефазолин проникает лучше, и вводить его можно только 2 раза в день, а оксациллин 3–4 раза. В общем, если есть в клинике хоть немного денег, врачи предпочитают цефалоспорин. Метициллин — менее удобный исторический предшественник оксациллина.

Отдельно следует обсудить Ампиокс, комбинацию ампициллина и оксациллина. Препарат создавали несколько десятилетий назад с идеей совместить антистафилококковую активность оксациллина и грамотрицательный спектр ампициллина. Однако оксациллина в комбинации содержится в 3 раза меньше, чем в индивидуальной лекарственной форме. В результате терапевтические концентрации в очаге инфекции создать нельзя, поэтому в случае стафилококковой инфекции ампиокс бесполезен. То же справедливо для той же комбинации под названием оксамп.

При обсуждении стафилококков много места было отведено оксациллин- (метициллин-) резистентности. Напомним, что она

обусловлена не продукцией β -лактамаз, а нарушением связывания антибиотиков с белками микробов. И устойчивость стафилококков к оксациллину — индикатор полирезистентности. Все антибиотики имеют огромную вероятность оказаться клинически бесполезными. В подобных ситуациях препараты выбора — ванкомицин, линезолид, даптомицин. Поэтому в алгоритмах антибиотикотерапии при безуспешном лечении грамположительной инфекции оксациллином (а также любым цефалоспорином и карбапенемом) жестко, без всяких вариантов это указано.

Пенициллины широкого спектра: ампициллин и др.

Ампициллин (на самом деле чаще ампициллин с гентамицином) — любимый антибиотик широкого спектра действия в отделениях общего профиля больниц. Грамположительную флору уничтожает (включая энтерококки), кишечную и гемофильную палочки из грамотрицательных тоже, против анаэробов работает. Еще и дешевым считается.

Напоминаем!

Энтерококки: резистентные грамположительные микробы.

Энтеробактерии: огромное семейство из десятков родов грамотрицательных бактерий, один из которых называется энтеробактер.

Энтеробактер: один из родов семейства энтеробактерий с высокой резистентностью.

Все бы хорошо, только ампициллин разрушается любой β -лактамазой. Среди стафилококков β -лактамазы продуцируют более 90% штаммов, т.е. при стафилококковой инфекции ампициллин давать бессмысленно. На стрептококки, к счастью, это не распространяется. Не менее 10% гемофильных палочек в России тоже инактивируют ампициллин (на Западе и в крупных больницах у нас — около 25%). При выявлении кишечной палочки надо смотреть, откуда она могла появиться, при каком заболевании. Если при аппендиците у ранее не болевшего человека, то может быть чувствительна, если от реанимационного больного, то, скорее всего, устойчивая (см. табл. 4). Да и не кишечная палочка основной патоген у тяжелых, длительно болеющих пациентов. Там

оксациллинрезистентные стафилококки, серрации, синегнойная палочка и другие подобные возбудители.

Поэтому в алгоритмах антибиотикотерапии в *части II* книги ампициллин (с гентамицином) появляется при патологии, отвечающей двум критериям:

- 1) вероятными возбудителями служат стрептококки, в том числе пневмококки, кишечная и гемофильная палочки, энтерококки, анаэробы;
- 2) микрофлора является «домашней», или же эндогенной, при условии, что пациент не получал антибиотики.

Этому соответствуют ограниченные перитониты (при генерализованных требуется что-нибудь понадежнее), парапроктиты, острые пиелонефриты, пневмонии при поступлении пациентов из дома. Гентамицин добавляется для того, чтобы обойти хотя бы самые простенькие β -лактамазы. А может, и в расчете на синергизм против некоторых штаммов.

Амоксициллин с точки зрения микробиологических показаний к применению ничем не отличается от ампициллина. Правда, фармакокинетика лучше — в большем количестве всасывается при приеме внутрь, лучше распределяется по тканям, можно принимать не 4, а 3 раза в день. Однако на результаты лечения это не влияет, так как микробы умирают так же, как при введении ампициллина (по крайней мере, парентерального, так как оценить биодоступность и эффективность отечественных таблеток ампициллина у авторов, работающих в стационаре, не было возможности).

Для побочных эффектов антибиотиков отведена *гл. 7*. Тем не менее мы хотим сразу указать, что высокая активность ампициллина (амоксициллина) против энтерококков и анаэробов имеет обратную сторону. Ведь указанные микроорганизмы составляют основу нормальной микрофлоры кишечника. Понятно, что, если они вместо просвета кишечника оказались в брюшной полости, это называется *перитонитом* и с ними надо бороться.

А если врач лечит бронхит или пневмонию, вызванные пневмококком или гемофильной палочкой? Тогда устранение энтерококков и анаэробов просто вредно. Согласно большинству публикаций, в которых аккуратно регистрировали нежелательные явления антибиотиков, частота клинически значимых расстройств ЖКТ

(а не просто данные бактериологической лаборатории о сдвиге соотношения различных микроорганизмов в анализе кала на дисбактериоз) среди больных, получающих эти препараты, доходит до 20% и более. Для сравнения укажем, что при приеме пероральных цефалоспоринов и «новых» макролидов эта цифра колеблется от 5 до 10%.

Иногда среди пенициллинов еще вспоминают *карбенициллин* и *пиперациллин*. Они были разработаны несколько десятков лет назад как антисинегнойные. Сегодня синегнойная палочка очень часто устойчива даже к карбапенемам. Так что мы не беремся давать рекомендации о месте этих пенициллинов в современной клинической практике.

Защищенные пенициллины: ко-амоксиклав и др.

Ингибиторы β-лактамаз

Когда открыли, что микробы вырабатывают β-лактамазы, гидролизующие пенициллины и цефалоспорины, возникла идея затормозить эти ферменты. Тогда антибиотики были бы защищены от разрушения. Ученые разработали ингибиторы, такие как клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам, и их комбинации с β-лактамными антибиотиками, например ко-амоксиклав¹².

Однако в дальнейшем выяснилось, что β-лактамаз много. И одно из отличий между ними — чувствительность к ингибиторам. Например, ESBLs и цефуроксимазу можно затормозить разрешенными к клиническому применению ингибиторами, а AmpC и металлозависимые β-лактамазы нельзя. Кроме того, выше обсуждалось, что если микроб вырабатывает β-лактамазу в больших количествах, то терапевтических концентраций ингибитора не хватает, чтобы предотвратить распад антибиотика.

Поэтому сейчас сложилось понимание не только преимуществ, но и ограничений ингибиторов β-лактамаз и их комбинаций с пенициллинами и цефалоспоринами. Рассмотрим эти препараты.

¹² Встречаются три международных названия этого антибиотика: *амоксциллин/клавулановая кислота*, *ко-амоксициллин*, *ко-амоксиклав*. Ради любопытства мы провели поиск в интернете (в системе Medline) по всем трем названиям. На первое из них за 2002–1997 гг. имеется около 1675 ссылок, на второе — около 264 и на третье — около 1056. Мы решили, что в книге будем использовать более частое название из двух коротких, т.е. «ко-амоксиклав».

Комбинации аминопенициллинов и ингибиторов

В России наиболее распространен ко-амоксиклав (Амоксиклав, Аугментин, Флемоклав-солютаб). Это комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой. Менее известны у нас амоксициллин/сульбактам (Трифамокс) и ампициллин/сульбактам (Амписид).

При обсуждении этих препаратов важно помнить, что подавление β -лактамаз иногда предотвращает разрушение антибиотика, но никогда не меняет его противомикробный спектр. Ведь если ампициллин (амоксициллин) не был активен против синегнойной палочки, то и ко-амоксиклав не станет антисинегнойным. Поэтому показания к применению комбинированных пенициллинов те же, что и для ампициллина с гентамицином, — перитониты, парапроктиты, острые пиелонефриты, пневмонии при поступлении пациентов из дома. При этом от защищенных аминопенициллинов вполне обоснованно можно ожидать лучшую эффективность, чем от ампициллина.

Пероральный ко-амоксиклав также неплохо зарекомендовал себя в отоларингологии. При хронических отитах и синуситах возбудители исходно чувствительны к ампициллину, но в результате длительного лечения часто становятся резистентными или происходит смена микрофлоры на устойчивую. Добавление ингибиторов β -лактамаз позволяет выправить положение.

Правда, необходимо помнить, что существует два способа борьбы с патогенами, вырабатывающими β -лактамазы. И ингибиторы только один из них. А второй — назначать антибиотики, устойчивые к разрушению. Например, против гемофильной палочки, которая вырабатывает β -лактамазы и поэтому не чувствительна к ампициллину, активны пероральные цефалоспорины II поколения Цефлор или Зиннат и макролиды с антигемофильной активностью Сумамед и Клацид. С помощью всех этих препаратов можно успешно лечить хронический бронхит, пневмонию или отит. Тем более что эти же антибиотики активны и против стафилококков и моракселл, которые тоже продуцируют β -лактамазы.

Все, что было сказано про влияние ампициллина и амоксициллина на нормальную микрофлору кишечника, справедливо и для их комбинаций с ингибиторами β -лактамаз. Поэтому

в алгоритмах *части II* книги эти препараты фигурируют на 1-м месте лишь там, где угнетение энтерококков (и иногда анаэробов) является одной из целей противомикробной терапии. В основном это абдоминальная хирургия, гнойная хирургия аноректальной области и пиелонефриты. А вот, например, при пневмониях эти препараты по соображениям безопасности на 1-е место не вынесены, хотя и будут эффективны. Алгоритмы антибиотикотерапии при патологии лор-органов в настоящее издание не включены.

Необходимо отдельно обсудить ингибитор β -лактамаз сульбактам. Он входит в состав трех комбинированных препаратов: амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам. В отличие от других ингибиторов β -лактамаз сульбактам проявляет самостоятельную антибактериальную активность в отношении штаммов *Acinetobacter sp.* и *Neisseria sp.* Часто комбинированный с сульбактамом препарат за счет активности последнего оказывается единственным эффективным средством при лечении внутрибольничных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *Acinetobacter sp.*

Иногда у практических врачей вызывает недоумение рекомендация специалиста по антибактериальной терапии заменить Тиенам/Меронем на Трифамокс или Амписид при инфекции, вызванной *Acinetobacter sp.* Кажется, бессмыслица какая-то менять карбапенем на ампициллин (амоксициллин). На самом деле в данном случае важен не амоксициллин, а сульбактам. В подобной ситуации можно с равной клинической эффективностью назначить любой из трех комбинированных препаратов, в состав которых он входит. Необходимо отметить, что оптимальная доза сульбактама для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *Acinetobacter spp.*, составляет 6–9 г/сут.

Комбинации ингибиторов и антисинегнойных пенициллинов

Кроме комбинаций на основании аминопенициллинов иногда в России встречаются сочетания ингибиторов с «антисинегнойными» пенициллинами, например пиперациллин с тазобактамом (Тазоцин) или тикарциллин с клавуланатом (Тиментин). Они существенно дороже ко-амоксиклава или цефалоспоринов II и III поколения. Поэтому можно предполагать, что их гипо-

летическая ценность заключается именно в активности против неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Вместе с тем при оценке этих препаратов надо помнить следующие обстоятельства, которые уже обсуждались выше:

- 1) пенициллины сами по себе намного легче разрушаются β -лактамазами, чем цефалоспорины;
- 2) ингибиторы подавляют далеко не все виды β -лактамаз;
- 3) ингибиторы клинически эффективны только при отсутствии гиперпродукции β -лактамаз;
- 4) существуют не- β -лактамазные механизмы резистентности.

К сожалению, неферментирующие грамотрицательные бактерии в полной мере обладают комбинацией всех неблагоприятных для антибиотикотерапии факторов. Так, у них часто присутствует одновременно несколько видов и плазмидных, и хромосомных β -лактамаз, многие из которых ингибиторы не подавляют. Затем синегнойной палочке и ее родственникам свойственна гиперпродукция β -лактамаз. Поэтому у больного невозможно создать терапевтические концентрации ингибитора, которые затормозили бы все количество ферментов. И кроме того, среди неферментирующих грамотрицательных бактерий широко распространены не- β -лактамазные механизмы устойчивости. Это нарушение связывания антибиотика с протеинами микроба, усиленный выброс препаратов из клетки, снижение проницаемости мембран бактерий.

В повседневной микробиологической и врачебной практике проблематично определить β -лактамазы, их тип, скорость продукции и не- β -лактамазные механизмы резистентности. Поэтому, с нашей точки зрения, за те же деньги проще приобрести карбапенем или цефепим, которые обладают намного более предсказуемой эффективностью. Если же неферментирующие грамотрицательные бактерии отсутствуют, то тем более незачем платить за комбинации антисинегнойных пенициллинов с ингибиторами.

4.3. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ И КАРБАПЕНЕМЫ

4.3.1. Цефалоспорины

Поколения цефалоспоринов. Цефалоспорины принято делить на поколения с первого по пятое. В научной литературе

широко распространено утверждение, что цефалоспорины делят на поколения по спектру их антимикробной активности¹³. В известной степени это так. Среди практических врачей столь же широко распространено мнение, что деление цефалоспоринов на поколения отражает современность и силу препаратов. В известной степени это тоже так.

Основы и тех и других взглядов лежат в истории разработки антибиотиков (*гл. 2: Предотвращение устойчивости патогенов*). Исследователи делали новые цефалоспорины против тех патогенов, которые в определенный момент представляли значительные трудности для больных и врачей. То есть исходили из противомикробного спектра. А врачи вполне справедливо воспринимали новинки как более мощные, потому что могли лечить инфекции, с которыми раньше не удавалось справиться.

Однако если считать с 1942 г., антибиотикам исполнилось более 75 лет, поэтому фактор новизны и ожидание «лекарства от всех микробов» уже исчезают. По мере накопления знаний некоторые существовавшие ранее взгляды укрепились, другие не подтвердились. И прежде чем перейти к описанию цефалоспоринов, хотим сделать несколько общих замечаний, касающихся разделения этих препаратов на поколения.

Мнение о том, что чем больше номер поколения, тем лучше, не позволяет эффективно лечить конкретного больного. «Эффективно» означает устранить возбудителя при минимальных побочных эффектах и стоимости без роста устойчивости микрофлоры. Например, если заболевание вызвано оксациллинчувствительными стафилококками, то таким требованиям будет отвечать цефазолин из I поколения, а не цефепим, который относится к четвертому. Ведь последний антибиотик не более активен против стафилококков, чем цефазолин и он существенно дороже. Кроме того, при его назначении риск появления устойчивых штаммов выше, потому что за счет широкого спектра он в большей степени, чем цефазолин, подавляет нормальную

¹³ Практические врачи нередко интуитивно воспринимают карбапенемы как некую «супергенерацию» цефалоспоринов, хотя по химическому строению это некорректно. Если же исходить из противомикробного спектра и клинической практики, то определенный смысл в этом есть.

микробиоту и тем самым освобождает место для резистентных бактерий.

В результате исследования β -лактамаз и накопления клинического опыта размывается разница между цефалоспоридами II и III поколения. Об этом детально написано чуть ниже.

Цефтазидим традиционно относят к цефалоспоридам III поколения. Однако у него есть существенные особенности (наиболее известная из них — высокая антисинегнойная активность), отличающие его от всех других препаратов этой группы. Поэтому мы будем рассматривать его отдельно.

Цефалоспорины I поколения. В нашей стране наиболее широко употребляются цефазолин (он же Цефамезин, он же Кефзол) и цефалексин (его можно принимать внутрь). К пероральным цефалоспоридам I поколения также относится цефадроксил (Дурацеф). В отличие от цефалексина его можно принимать 1–2 раза в день.

Микробиологические показания к применению этих препаратов ограничены стрептококками и оксациллинчувствительными стафилококками. Да, формально цефазолин активен против кишечной палочки, а также *Klebsiella pneumoniae*, если они не продуцируют β -лактамазы. Такое иногда встречается у больных, которые поступают в стационар из дома. Проблема в том, что часто нет возможности оценить это заранее, а проверять на пациенте — не лучшая тактика¹⁴.

Поэтому приходится трактовать цефалоспорины I поколения как антибиотики для лечения стрептококковой и стафилококковой инфекции. (Хочется сказать «грамположительных», но энтерококки не входят в спектр цефалоспоринов.) Они обеспечивают хорошие результаты при флегмонах, маститах, остеомиелитах, пневмококковых пневмониях. Цефазолин позволяет неплохо лечить стафилококковые пневмонии в острой фазе деструкции, если очаги еще не инкапсулировались. Цефалоспорины I поколения также эффективны и достаточно дешевы, особенно при

¹⁴ Считают, что может помочь информация об эффективности ампициллина. Если он не помогает при граммотрицательной инфекции или в антибиотикограмме, например кишечная палочка устойчива к ампициллину, то не будет реагировать и цефазолин. Это связано с тем, что цефалоспорины I поколения не более устойчивы к β -лактамазам граммотрицательной микрофлоры, чем ампициллин.

пероральном приеме того же цефалексина, для периоперационной (интраоперационной, предоперационной) профилактики, если основное осложнение операции — нагноение раны. В этих случаях патогеном тоже часто является стафилококк.

Цефалоспорины II и III поколения. На сегодняшний день интересен вопрос о *стирании различий между цефалоспориными II и III поколения*. Цефалоспорины II поколения были разработаны в начале 70-х годов XX в., чтобы преодолеть недостаточную активность цефалоспоринов I поколения против грамотрицательной микрофлоры. И действительно, удалось сделать антибиотики, которые были эффективны против самых частых патогенов — стафилококков, гемофильной и кишечной палочек, клебсиелл, протей. Тем не менее цефалоспорины II поколения не обладали достаточной активностью в отношении некоторых более редких энтеробактерий (серраций, энтеробактера, цитробактера). Попытки усилить активность против этих возбудителей привели в конце 70-х годов XX в. к разработке цефалоспоринов III поколения.

Однако сегодня в результате изучения β -лактамаз оказалось, что нет особого смысла разделять цефалоспорины II и III поколения. (Некоторые авторитетные западные авторы даже стали использовать термин «цефалоспорины расширенного спектра» [Livermore D.M., 1995].)

Во-первых, оба поколения одинаково стойки ко многим β -лактамазам, которые разрушают незащищенные пенициллины и цефалоспорины I поколения, и позволяют лечить соответствующие инфекции.

Во-вторых, оба поколения одинаково разрушаются другими β -лактамазами.

Одна из хромосомных β -лактамаз носит название «цефуросимаза» по имени цефалоспорина II поколения цефуросима, который она гидролизует. Цефуросимаза столь же эффективно разрушает цефотаксим, цефтриаксон и цефоперазон, которые традиционно относились к III поколению.

Другая хромосомная β -лактамаза с названием AmpC и ее плазмидные разновидности несколько проще разлагает цефуросим, чем цефотаксим, цефтриаксон или цефтазидим, но все равно препараты II и III поколения разрушаются. Лечить ре-

рекомендуют карбапенемами или цефепимом, которые не поддаются AmpC.

Среди плазмидных β -лактамаз стали выделять ESBLs. Сначала их обнаружили у клебсиеллы и кишечной палочки, потом у других микроорганизмов. ESBLs разрушают антисинептоинный цефтазидим (Фортум), который долгое время считался самым мощным цефалоспорином. При этом бактериологи иногда регистрируют парадоксальную чувствительность к предшественникам цефтазида — цефуросиму, цефотаксиму или цефтриаксону. Однако доказано, что если микроб разрушает цефтазидим, то чувствительность к цефалоспорином II или III поколения наблюдается только *in vitro*, а клинически они неэффективны. Из β -лактамов препаратов рекомендуют назначать только карбапенемы.

В таблицах 6–8 мы суммировали чувствительность патогенов к цефалоспорином II и III поколения при инфекциях нижних дыхательных путей и при пиелонефритах [Богданов М.Б., Черненко Т.В., 2003]. И без изучения особенностей β -лактамаз видно, что разницы между цефалоспорином II и III поколения практически нет, различие 3% статистически недостоверно. Также можно обратить внимание, что чувствительность к обеим группам антибиотиков невысока. Это обусловлено включением в табл. 6–8 данных не только от вновь поступивших больных, но и от пациентов, длительно находящихся в стационаре, в том числе в реанимации и нейрохирургии. Данная особенность отбора материала должна была бы помочь выявить превосходство цефалоспорином III поколения как более «мощных» антибиотиков, но цифры свидетельствуют, что препараты почти одинаковы.

Когда использовать цефалоспорином II и III поколения?

Авторы очень часто применяют эти антибиотики. Потому что можно, не глядя (не дожидаясь микробиологических результатов), назначать их даже при жизнеугрожающей инфекции (вместе с аминогликозидом) с очень хорошими результатами. Потому что они активны и против грамположительной микрофлоры, и против большей части грамотрицательной, кроме неферментирующих грамотрицательных бактерий (синегнойная палочка и ее родственники).

Таблица 6

**Чувствительность возбудителей в мокроте при пневмонии
в стационаре к II и III поколению цефалоспоринов**

Патогены	Всего кол-во штаммов, n	Кол-во штаммов, чувствительных к			
		II поколению		III поколению	
		абс.	%	абс.	%
<i>S.pneumoniae</i>	16	16	100	16	100
<i>Haemophilus sp.</i>	22	22	100	22	100
<i>Enterobacteriaceae</i>	19	5	26	8	42
<i>Klebsiella sp.</i>	6	5	83	5	83
<i>P. aeruginosa</i>	10	0	0	0	0
Другие НГОБ*	8	0	0	0	0
<i>Staph. aureus</i>	10	5	50	5	50
Итого	91	53	51,5	56	54,4

* Неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Таблица 7

**Чувствительность возбудителей в мокроте при хронических
обструктивных болезнях легких в стационаре
к II и III поколению цефалоспоринов**

Патогены	Всего кол-во штаммов, n	Кол-во штаммов, чувствительных к			
		II поколению		III поколению	
		абс.	%	абс.	%
<i>S. pneumoniae</i>	10	10	100	10	100
<i>Haemophilus sp.</i>	28	28	100	28	100
<i>Enterobacteriaceae</i>	17	6	35	8	47
<i>Klebsiella sp.</i>	5	4	80	4	80
<i>P. aeruginosa</i>	11	0	0	0	0
Другие НГОБ	5	0	0	1	20
<i>Staph. aureus</i>	6	6	100	6	100
Итого	82	54	60,7	57	64,0

Таблица 8

Чувствительность возбудителей в моче при пиелонефритах в стационаре к II и III поколению цефалоспоринов

Патогены	Всего кол-во штаммов, n	Кол-во штаммов, чувствительных к			
		II поколению		III поколению	
		абс.	%	абс.	%
<i>E. coli</i>	53	49	92	52	98
<i>Proteus sp.</i>	17	14	82	15	88
<i>Enterobacteriaceae</i>	9	5	56	5	56
<i>Klebsiella sp.</i>	8	5	63	5	63
<i>P. aeruginosa</i>	9	0	0	0	0
Другие НГОБ	8	0	0	0	0
<i>Enterococcus sp.</i>	12	0	0	0	0
Итого	116	73	63	77	66

Эти препараты можно считать антибиотиками широкого спектра, но эффективны они при одном условии, что больной с сепсисом, бактериальным эндокардитом, перитонитом или деструктивной пневмонией поступил из дому. Либо ничего мощнее «ампициллина-с-гентамицином» в отделении общего профиля (или дома) не получал. Только тогда можно не смотреть на антибиотикограмму.

Иначе в случае грамположительной инфекции без ванкомицина не обойтись, а граммотрицательной надо давать карбапенемы или амикацин, или ципрофлоксацин. Потому что микробы вырабатывают разные β -лактамазы. И цефалоспорины II и III поколения не разрушаются только некоторыми из них. А госпитальная микрофлора, как отмечалось ранее, часто продуцирует и цефуроксимазу, и AmpC, и ESBLs. Для этих β -лактамаз цефалоспорины II и III поколения не более чем субстрат для гидролиза.

Так ли сильно это мешает использовать цефалоспорины II и III поколения? Ведь если речь не идет про больницу, которая работает как центр вторичной госпитализации, то подавляющее большинство пациентов как раз и поступают без предшествующей антибиотикотерапии либо после лечения «антибиотиками участкового терапевта» (тот же ампициллин, эритромицин,

Бисептол). Так что во многих стационарах вполне можно и нужно в качестве стартовой антибиотикотерапии использовать цефалоспорины II или III поколения, даже при так называемых жизнеугрожающих инфекциях.

И не разорить при этом больницу. Сколько стоит цефалоспорин II, III поколения вместе с антисинегнойным аминогликозидом? В пределах 5 долларов.

А сколько стоит Тиенам? Вы считаете такое сравнение некорректным? А почему? Если больной не успел получить антибиотика мощнее «ампициллина-с-гентамицином», то и карбапенемы, и препараты II, III поколения (вместе с антисинегнойным аминогликозидом) будут активны против грамположительной и грамотрицательной микрофлоры и соответственно равноэффективны. Клинически это многократно доказано.

Инъекционные и пероральные цефалоспорины II поколения. Поскольку разделение цефалоспоринов на поколения традиционно, мы для удобства будем рассматривать особенности препаратов отдельно (хотя клинически это не имеет большого смысла).

Цефалоспоринов II поколения существует несколько: *парентерально* применяют цефамандол (Мандол), цефуроксим (Зинацеф, Кетоцеф) и цефокситин (Мефоксин), а пероральные препараты — цефаклор (Цеклор) и цефуроксим аксетил (Зиннат). В отечественной практике цефокситин известен мало. По данным научной литературы, он отличается от других цефалоспоринов большей активностью в отношении *B. fragilis* и вроде бы *in vitro* более устойчив к ESBLs (хотя при ESBLs назначать все равно следует карбапенемы или не- β -лактамные антибиотики). Как уже упоминалось при описании анаэробов, на практике проблема *B. fragilis* решается назначением больному метронидазола.

Цефуроксим — наиболее распространенный инъекционный представитель II поколения. Обладает всеми положительными и отрицательными свойствами цефалоспоринов широкого спектра, описанными ранее. Иногда показана и удобна ступенчатая терапия, когда лечение начинают парентеральным цефуроксимом (например, Зинацефом), а затем переходят на лечение пероральным цефуроксимом (например, Зиннатом).

Имеются некоторые особенности у разных представителей II поколения цефалоспоринов. В отдельных работах сообщают о большей устойчивости цефуроксима, чем цефамандола, к β -лактамазам *in vitro*. Правда, в клинической практике это заметить трудно. Активность цефамандола в отношении стафилококков выше, чем у других цефалоспоринов. Однако в любом случае при выделении оксациллинустойчивых стафилококков надо назначать ванкомицин. Цефуроксим в отличие от цефамандола проникает через гистогематические барьеры. Следовательно, он может применяться для лечения менингитов и инфекций в офтальмологии. Цефамандол, по некоторым публикациям, отличается лучшей проникающей способностью в костную ткань, в гематому. В то же время в других публикациях доказывается, что цефуроксим проникает не хуже.

В алгоритмах, если указанные особенности препаратов существенной роли не играют, написано *цефалоспорин II поколения*. Там же, где, по мнению авторов, различия между двумя антибиотиками могут сказываться на результатах лечения, это специально оговаривается.

Пероральные цефалоспорины II поколения — это эффективные антибиотики, позволяющие без проблем (если нет внутриклеточных патогенов) и без инъекций лечить пневмонию, вызванную «домашними» возбудителями, или обострение хронического бронхита, или хроническую лор-патологию.

Так же как это не звучит непривычно, они дешевле инъекционного «ампициллина-с-гентамицином», даже при примитивном сравнении цены флаконов, шприцев и упаковок. Прodelайте сами арифметические упражнения, подставив цены из аптеки вашей больницы: 4 г ампициллина плюс 240 мг (минимум 160 мг) гентамицина плюс 6 шприцев в день. Ампициллина необходимо на 10 дней, гентамицина — на 7 дней. Или 8–10 дней Зинната. При полном же обсчете лечения, включающем стоимость анализов крови, мочи, рентгенологических исследований и т.д., результаты могут быть еще более интересными. Так, в подмосковной детской больнице индивидуально для каждого больного рассчитывают полную стоимость лечения пневмонии при применении цефалоклора [Белобородова Н.В., Полухина Г.М., 1998]. Показано, что при использовании перорального цефалоспорины II поколения

вместо инъекционных антибиотиков только на одном случае пневмонии в среднем можно сэкономить около 100 долларов. *А если это пересчитать в масштабах целого отделения за год?!*

В связи с высокой экономической и терапевтической эффективностью пероральные цефалоспорины II поколения в алгоритмах для бронхолегочной патологии фигурируют везде, где возможно. Без всякой оглядки на то, что они пероральные. *Ведь врачи цефазолин, который относится к I поколения, не боятся назначать?* А цефалоспорины II поколения значительно более эффективные.

Правда, есть ситуации, когда их прием невозможен. Первая причина — это отсутствие всасывания из ЖКТ: рвота, стеноз привратника и т.д. Выраженная сердечно-сосудистая недостаточность ведет к нарушению микроциркуляции, в том числе в ЖКТ, и соответственно к проблемам с биодоступностью любых пероральных лекарств. Всасывание цефуроксим аксетила существенно изменяется в зависимости от того, до или после еды его принимают. На биодоступность цефаклора пища или сопутствующие медикаменты практически не влияют.

Вторая причина, ограничивающая использование пероральных препаратов, — комплаенс, или выполнение назначений врача (некоторые предпочитают русифицировать слово и говорят «комплаентность»). Существует определенный тип больных, которые попросту выбрасывают таблетки. Они должны получать инъекции. Другой тип пациентов требует от врача именно уколов, иначе они считают, что их не лечат. Здесь могут помочь, с одной стороны, инъекции витаминов, с другой — разъяснительная работа, что лечение проводится настолько мощным антибиотиком, что его даже колоть не надо. Кстати, это соответствует действительности.

И еще об одном аспекте комплаенса, на этот раз об удобстве антибиотика для больного. Детская суспензия Цеклора сегодня, наверное, самое вкусное лекарство на рынке. Будет возможность, попробуйте сами. Зиннат же может оказаться более удобным, чем цефаклор, во взрослой практике, так как его надо принимать не 3, а 2 раза в день.

Инъекционные и пероральные цефалоспорины III поколения. С точки зрения микробиологических показаний к приме-

нению существует всего два цефалоспорины III поколения: цефтазидим и «цефотаксим-цефоперазон-цефтриаксон». Исторически они разрабатывались для того, чтобы бороться с госпитальной грамотрицательной инфекцией (энтеробактер, серрации, индолположительный протей), устойчивой к цефалоспорины II поколения. Как обсуждалось выше, сегодня в результате исследования β -лактамаз микробиологические показания к применению цефалоспоринов III поколения трудно отличить от таковых для цефалоспоринов II поколения.

Особняком среди цефалоспоринов III поколения находится *цефтазидим*. Он единственный из них реально эффективен (*in vitro* и клинически) против неферментирующих грамотрицательных бактерий (синегнойная палочка, ацинетобактер, буркхолдерия) и рассмотрен далее.

Иногда также говорят об антисинегнойной активности цефоперазона, но она выражена слабо, значительно уступает цефтазидиму, не говоря про карбапенемы, и клинического значения не имеет. Более того, цефоперазон проще, чем цефотаксим или цефтриаксон, разрушается β -лактамазами не только синегнойной палочки, но и другой грамотрицательной микрофлоры [Livermore D.M., 1995; Противомикр. и противовир. лекар. ср-ва, 1998]. Именно поэтому его пытались защитить сульбактамом от разрушения β -лактамазами. Ниша для использования защищенного цефоперазона была рассмотрена в конце п. 4.2 (см. *Комбинации ингибиторов и антисинегнойных пенициллинов*).

Реально цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности различаются по фармакокинетике, в частности по кратности *введения*. Также иногда обсуждают, что они отличаются по способности проникать через гистогематические барьеры. Лучшее всех в ликворе накапливается цефтриаксон. Хотя менингиты разрешено лечить и цефотаксимом, и цефоперазоном.

Особенность цефтриаксона в том, что его можно вводить 1 раз в сутки. При легкой и средней тяжести инфекциях достаточно 1–2 г однократно. Естественно, если возбудители чувствительны. При лечении жизнеугрожающего заболевания дозу цефтриаксона необходимо увеличивать до 2–4 г. Цефоперазон и цефтазидим вводят 2 раза в день, если же лечить цефотаксимом, то приходится делать 2–4 инъекции в сутки.

Важна ли кратность инъекций антибиотика? Однозначно, да в педиатрии, если заботиться о комфортности лечения для маленьких пациентов. И если все другие свойства препаратов аналогичны. К сожалению, на практике последнее условие иногда игнорируют и сравнивают цефтриаксон с цефтазидимом. Но ведь цефтазидим — антисинегнойный антибиотик, а цефтриаксон нет.

Еще один параметр, который часто связывают с кратностью введения, — стоимость лечения. Предположим, что 3 г антибиотика стоят больше, чем 1 г другого, который вводится однократно. Понятно, что надо выбирать то, что дешевле и комфортнее для пациента.

Цефалоспорины III поколения также бывают *пероральные*. В России известны цефтибутен (Цедекс) и цефиксим (Супракс). Как и все антибиотики этой группы, они активны против грамотрицательной инфекции (за исключением синегнойной палочки) и существенно уступают другим препаратам III поколения, а тем более I и II поколения в активности против грамположительных возбудителей. Поэтому их не рекомендуют для амбулаторной эмпирической антибиотикотерапии. Грамотрицательные энтеробактерии (кишечная палочка, клебсиелла и др.) достаточно распространены при пневмониях в реанимации, но там трудно представить прием любого лекарства *per os*. В подавляющем большинстве других ситуаций тип микрофлоры однозначно предсказать нельзя. Тем не менее пероральные цефалоспорины III поколения у определенной категории больных обладают существенными преимуществами. Речь идет о лечении хронической уроинфекции в педиатрии. Детям нельзя назначать фторхинолоны, которые широко используют для лечения подобной патологии у взрослых. Цефтибутен же выпускается в виде вишневой суспензии, а цефиксим — клубничной. Препараты активны против грамотрицательных патогенов, часто встречающихся при инфекциях мочевыводящих путей. Естественно, если нет синегнойной палочки.

Хотя *цефтазидим* традиционно относят к цефалоспоринам III поколения, он в отличие от предыдущих препаратов, рассмотренных ранее, обладает выраженной антисинегнойной активностью. Первые несколько лет после появления его вообще счи-

тали самым мощным антибиотиком против грамотрицательной микрофлоры.

Однако после изучения ESBLs место цефтазидима в клинической практике было пересмотрено. Установлено, что при устойчивости к нему все цефалоспорины II и III поколения, будь то цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон или цефоперазон, тоже неэффективны.

Поэтому согласно рекомендациям CLSI его используют как индикатор для выявления ESBLs у грамотрицательных бактерий. Бактериологам рекомендовано в повседневной практике определять чувствительность кишечной палочки и клебсиеллы к цефтазидиму. Если эти микробы к нему устойчивы, то любой сколь угодно большой диаметр зоны на чашке Петри вокруг диска с цефотаксимом или цефтриаксоном в расчет не принимают¹⁵. Тогда микробиологи обязаны выдать в клинику антибиотикограмму, в которой указана резистентность к любым цефалоспорином.

Часто антибиотикограммы нет, но это не мешает использовать ту же методику при выборе терапии. Если терапия цефтазидимом оказалась безуспешной, назначать цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон и другие похожие по спектру препараты бесполезно.

¹⁵ На самом деле рекомендации CLSI для лабораторий несколько более сложные. Если микробиолог видит уменьшение диаметра зоны без роста бактерий вокруг дисков с цефтазидимом (меньше или равно 22 мм), цефотаксимом (меньше или равно 27 мм) либо цефтриаксоном (меньше или равно 25 мм), то он обязан проверить влияние на диаметр зоны ингибитора β -лактамаз. Упрощенный метод: на чашку Петри к диску с цефалоспорином подкладывают диск, содержащий клавулановую кислоту. Например, диск с ко-амоксициллином. Клавуланат ингибирует ESBLs, поэтому зона без роста вокруг дисков с цефалоспорином с той стороны, где лежит ко-амоксициллин, в случае ESBLs резко возрастет. И остается маленькой с той стороны, где диска с ингибитором нет. Стандартизованный метод, рекомендованный CLSI: использовать диски, которые одновременно пропитаны нужными количествами и цефалоспорина, и клавуланата. При этом в случае ESBLs диаметр зоны вокруг диска с цефалоспорином и клавуланатом должен увеличиться не менее чем на 5 мм по сравнению с диском с одним цефалоспорином. Если клавуланат не увеличивает диаметр зоны вокруг цефалоспорина, то причина устойчивости не ESBLs, а другое. Например, хромосомные AmpC, не чувствительные к ингибиторам, или другие механизмы, которые невозможно изучать с помощью дисковой чувствительности. В любом случае цефалоспорины II и III поколения лечить нельзя.

Напротив, после цефалоспоринов II или III поколения при грамотрицательной инфекции допустима терапия цефтазидимом. Для этого есть две предпосылки. Во-первых, в отличие от цефотаксима или цефтриаксона он активен против синегнойной палочки. Во-вторых, одна из разновидностей хромосомных β -лактамаз, цефуруксимаза, разрушает цефалоспорины II и III поколения, но не цефтазидим. Вместе с тем более надежными представляются карбапенемы. Или вообще можно лечить не- β -лактамами антибиотиками, например ципрофлоксацином или амикацином.

Цефтазидим хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и создает терапевтические концентрации в ликворе. Поэтому его используют для лечения менингитов, вызванных грамотрицательной микрофлорой, в том числе синегнойной палочкой. Естественно, при условии чувствительности возбудителя.

Цефалоспорины IV поколения. Среди таких цефалоспоринов выделяют *цефепим (Максим)*, который высокоэффективен в отношении грамотрицательных патогенов, включая синегнойную палочку, и против оксациллинчувствительных стафилококков. Конечно, при устойчивости стафилококков к оксациллину цефепим, как и любой β -лактамаз, неэффективен и тогда нужно назначать ванкомицин.

Цефепим *in vitro* обладает активностью против многих грамотрицательных бактерий, устойчивых к цефалоспорином II и III поколения и к цефтазидиму. Правда, на данный момент в стандартах CLSI при обнаружении ESBLs рекомендуется указывать устойчивость ко всем цефалоспорином независимо от результатов исследования.

Цефалоспорины V поколения. В конце 2013 г. в России появился новый антибиотик — цефалоспорин V поколения *цефтаролин (Зинforo)*¹⁶. Сегодня — это единственный в Европе цефалоспорин, демонстрирующий клиническую эффективность в отношении метициллинрезистентных стафилококков. Кроме

¹⁶ Анонсированный ранее цефтобинол (Зефтера) не получил одобрения Европейского агентства по лекарственным средствам/*European Medicines Agency* (EMA).

стафилококков, его спектр активности включает различные стрептококки, гемофильную и кишечную палочки. Препарат неактивен в отношении *P. aeruginosa* и энтеробактерий, продуцирующих ESBLs. Зинфоро зарегистрирован по двум показаниям к применению: лечение инфекций кожи и мягких тканей; внебольничная пневмония. Поскольку на момент написания книги нет большого клинического опыта применения этого препарата, мы его в алгоритмы терапии не включили.

4.3.2. Карбапенемы

В соответствии с недавно принятой классификацией карбапенемы подразделяют на две группы. К первой относится эртапенем (Ициванз) — препарат, не активный в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий. К второй — имипенем, меропенем и дорипенем, обладающие антисинегнойной активностью.

В отличие от цефалоспоринов *эртапенем*, как и все карбапенемы, активен в отношении энтеробактерий, продуцирующих ESBLs. Более длительный, чем у других карбапенемов, период полувыведения позволяет применять эртапенем 1 раз в сутки. Однако внимание: он не действует на синегнойную палочку и других неферментирующих грамотрицательных бактерий! Поэтому-то его использование и ограничено тяжелыми внебольничными инфекционно-воспалительными заболеваниями: осложненными интраабдоминальными инфекциями, тяжелой внебольничной пневмонией, осложненными инфекциями мочевыводящих путей и малого таза. Это все те клинические ситуации, в которых возбудителями являются энтеробактерии, даже продуцирующие β -лактамазы, но вероятность синегнойной палочки — минимальная.

Антисинегнойные карбапенемы — это хорошие антибиотики. Ими можно вылечить грамотрицательную инфекцию, резистентную к цефалоспорином III поколения, в том числе вызванную синегнойной палочкой. Часто даже при резистентности к цефтазидиму. Тем не менее не рекомендуется трактовать карбапенемы как антибиотики суперширокого спектра, несмотря на полсотни возбудителей, перечисленных, например, в аннотации к меропенему.

Потому что в этой аннотации, кроме показаний к применению, указаны и возбудители, против которых карбапенемы неэффективны, — *Enterococcus faecium* и оксациллинрезистентные стафилококки. Вместе они составляют около половины госпитальной микрофлоры. Использовать же карбапенемы против оксациллинчувствительных стафилококков можно с тем же успехом, что и цефазолин.

Нередко за мощь карбапенемов против грамотрицательных бактерий приходится расплачиваться суперинфекцией, в типичном случае грамположительной. Как отмечалось выше, подавление нормальной микрофлоры человека нарушает колонизационную резистентность организма. То есть после карбапенема анаэробы и грамотрицательная кишечная палочка, которых уже нет, не мешают грамположительным энтерококкам и оксациллинрезистентным стафилококкам (чувствительные уже погибли) бесконечно размножаться, выходить за пределы своих обычных ниш и заселять всего больного. *Отсюда практический совет*: если больной не ответил на карбапенем, то назначайте ванкомицин. И не забывайте о грибах.

А практический совет, предшествующий предыдущему, звучит так: не начинайте лечение больного с карбапенемов — меньше ванкомицина потом придется покупать. Ведь подавляющее число больных даже в реанимационное отделение поступают до назначения антибиотиков. Или же они получали ранее «ампициллин-с-гентамицином». Нет у них полирезистентной госпитальной грамотрицательной микрофлоры. Даже при сепсисе или перитоните цефалоспорины II или III поколения в сочетании с аминогликозидом считаются эффективной и достаточно экономичной стартовой эмпирической терапией. И проблем с суперинфекцией на их фоне может быть меньше.

Исходя из изложенного выше, вполне предсказуемо и скептическое отношение авторов к «*деэскалационной терапии*». Ее суть в том, чтобы пациенту сразу на несколько дней назначать карбапенемы, а после того как клиническая картина прояснится, перейти на более простые антибиотики. Обосновывается такой подход двумя аргументами.

1. Чем раньше назначен эффективный препарат, тем лучше больному и тем меньше расходы, связанные с затягиванием

болезни, покупкой неэффективных антибиотиков, коррекцией осложнений и т.д.

2. В начале лечения патогены неизвестны, и потому сначала надо назначать Тиссам, который эффективен против большинства возбудителей. И лишь потом, после получения антибиотикограммы, т.е. через 3–5 дней, в соответствии с чувствительностью следует переходить на препараты, которые не относят к резервным.

Мы полностью поддерживаем первый тезис. А вот второй мы считаем лукавством, потому что даже без микробиологии можно достаточно точно предсказать возбудителей (см. гл. 9). И уж всегда очень просто оценить, есть ли у больного устойчивая микрофлора или нет. Надо всего лишь спросить о предшествующем лечении антибиотиками. И если оно не проводилось, тогда эффективными препаратами, назначенными максимально рано, могут оказаться даже ампициллин с гентамицином или цефазолин.

Более того, сама идея «деэскалации», т.е. возврат на более простые антибиотики, весьма спорна. Как следует из табл. 3–5 в гл. 4, достаточно 3 дней антибиотикотерапии, необязательно даже карбапенемами, чтобы изменились набор и чувствительность микрофлоры. Когда домашние чувствительные патогены, которые исходно вызвали болезнь, будут уничтожены карбапенемами и сменятся госпитальными возбудителями, возвращаться на цефуроксим, цефотаксим или цефтриаксон бесполезно. В общем, не начинайте лечение с антибиотиков резерва, если нет оснований ожидать резистентных возбудителей.

Сегодня в России доступны три антисинегнойных карбапенема: *имипенем*, *меропенем* и *дорипенем*. В инструкции к применению имипенема указан риск развития судорожных реакций во время лечения этим препаратом. И как следствие он не разрешен для лечения менингитов и с осторожностью рекомендован для больных с неврологическими факторами риска. Для меропенема и дорипенема риск развития судорожных состояний минимальный. При менингитах возможно назначать максимальные суточные дозы этих препаратов.

К 2010 г. устойчивые к карбапенемам грамотрицательные бактерии были выделены практически во всех странах

[Grundmann H. et al., 2010]. В настоящее время в некоторых клиниках доля штаммов карбапенемрезистентных грамотрицательных бактерий превышает 90% [Tumbarello M., et al., 2012; Senbayrak Akcay S. et al., 2014; Viehman J.A. et al., 2014]. Если развивается заболевание, вызванное такими возбудителями, значительно увеличиваются сроки пребывания больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, общая длительность госпитализации и атрибутивная летальность [Tumbarello M., et al., 2012; Falagas M.E. et al., 2014]. Резистентность к карбапенемам можно рассматривать как маркер множественной лекарственной устойчивости бактерий и, следовательно, неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии. Обсуждение имеющихся терапевтических возможностей в лечении инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам возбудителями, представлено далее.

4.4. ПРАКТИЧЕСКИЕ СОВЕТЫ ПО ВЫБОРУ АНТИБИОТИКОВ

В данном параграфе суммированы рассеянные по настоящей главе упоминания о β -лактамазах и других механизмах устойчивости к пенициллинам и цефалоспорином и вытекающие из этого практические советы по выбору антибиотиков.

Признаки устойчивости к β -лактамам антибиотикам

1. Если стафилококки устойчивы к оксациллину

Согласно рекомендациям CLSI, устойчивость стафилококков к оксациллину – признак полирезистентности. Любые β -лактамы антибиотики, за исключением цефалоспоринов с активностью против MRSA, назначать нельзя, как и подавляющее большинство противомикробных средств других групп. Официальная рекомендация всех руководств, стандартов и аннотаций – ванкомицин или линезолид, или даптомицин.

Если лаборатория вырастила стафилококки и выписывает их чувствительными к оксациллину, но устойчивыми к цефазолину, цефотаксиму, карбапенему или наоборот, то мы советуем лечащему врачу такую антибиотикограмму в интересах пациента трактовать как артефакт лаборатории и подозревать оксациллин-резистентность.

2. Если энтерококки устойчивы к ампициллину или амоксиклаву

В таком случае существует большая вероятность не- β -лактамных механизмов резистентности. Например, может нарушаться связывание антибиотиков с белками микробов. Назначать нужно ванкомицин. Хотя желательно, чтобы лаборатория также проверила чувствительность энтерококков и к ванкомицину, потому что Россия начала активно догонять США и страны Западной Европы по росту устойчивости микроорганизмов.

3. Если кишечная палочка или клебсиелла устойчивы к ампициллину

Это признак того, что указанные микробы вырабатывают β -лактамазы, которые будут также разрушать цефалоспорины I поколения. Цефазолин пациенту назначать нельзя. Для других грамотрицательных бактерий данное правило тоже справедливо.

4. Если энтеробактерии устойчивы к цефалоспорином II или III поколения, включая цефтазидим, вариант 1

Если снижена чувствительность *E. coli* или *Klebsiella pneumoniae* к цефалоспорином II или III поколения, включая цефтазидим, или только к цефтазидиму, то лаборатория должна проверить, как изменится зона задержки роста микробов вокруг диска с цефалоспорином под влиянием клавулановой кислоты. Если она увеличивает диаметр зоны, то, согласно стандартам CLSI, это признак ESBLs. Назначать следует карбапенемы. Можно также попробовать такие не- β -лактамы антибиотики, как амикацин или цiproфлоксацин при наличии к ним чувствительности.

Рекомендации из предыдущего абзаца справедливы не только для кишечной палочки или клебсиеллы, но и для других энтеробактерий.

5. Если энтеробактерии устойчивы к цефалоспорином II или III поколения, включая цефтазидим, вариант 2

Если клавулановая кислота при этом не увеличивает диаметр зоны, то, согласно стандартам CLSI, ESBLs нет. Устойчивость может быть вызвана хромосомными β -лактамазами или их разновидностями, которые сменили место жительства и стали плазмидными. Например, есть повод подозревать фермент с именем AmpC. Можно лечить карбапенемами или амикацином, или цiproфлоксацином при наличии к ним чувствительности.

6. Если неферментирующие грамотрицательные бактерии устойчивы к карбапенемам, вариант 1

В такой ситуации лаборатория должна проверить, не поймала ли она микробов с труднопроизносимыми названиями вроде *Burkholderia cepacia* или *Stenothrophomonas maltophilia*. Особенность этих бактерий в том, что они вырабатывают металлозависимые β -лактамазы, которые разрушают все β -лактамные антибиотики, от бензилпенициллина до карбапенемов. Если возможностей для идентификации нет, то надо хотя бы определить чувствительность к ко-тримоксазолу. При активности ко-тримоксазола действительно следует подозревать не синегнойную палочку и не ацинетобактер, а продуцентов металлозависимых β -лактамаз.

7. Если неферментирующие грамотрицательные бактерии устойчивы к карбапенемам, вариант 2

Если экзотических микробов нет, то устойчивость синегнойной палочки или ацинетобактера к карбапенемам, скорее всего, связана с продукцией микробами карбапенемаз. В крупных лабораториях сейчас имеется возможность фенотипического или молекулярно-биологического определения карбапенемаз.

Интерпретационная чувствительность. Возникает вопрос, что делать с перечисленными выше правилами. В идеале лаборатория должна сама оценить профиль устойчивости микроба и затем выдать лечащему врачу информацию только о тех антибиотиках, которые имеет смысл назначать. А чувствительность, полученная *in vitro* к препаратам, которые будут клинически неэффективны, должна остаться внутренним делом микробиологов.

Такой подход называется «интерпретационная чувствительность» и рекомендован CLSI. Во-первых, это нужно, чтобы микробиологи на основании устойчивости к одним антибиотикам спрогнозировали клиническую эффективность целой группы препаратов. При этом прогноз основан не на личном мнении того или иного специалиста, а на стандартах, в которых эксперты международного уровня обобщили опыт лабораторий и клиницистов из многих стран мира.

Во-вторых, такой подход позволяет не загружать докторов не просто лишней, а даже опасной для больного информацией. Опасность заключается в том, что если врач сам не умеет интер-

претировать профиль резистентности микроба, то станет лечить антибиотиками, которые эффективны *in vitro*, но не у пациента. Например, если не знать про ESBLs, можно прочесть в антибиотикограмме про устойчивость к цефтазидиму и чувствительность к цефотаксиму и назначить цефотаксим.

Однако если в учреждении по тем или иным причинам адекватная микробиологическая поддержка антибактериальной терапии не существует, мы рекомендуем клиницистам самим пользоваться правилами, перечисленными выше. Эти правила также учитывались при построении алгоритмов в *части II* книги.

5.1. АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Как известно, 20 лет назад был опубликован прогноз долгосрочных тенденций в антибиотикотерапии. Согласно прогнозу, использование аминогликозидов должно было стремительно сокращаться. Частично ожидания оправдываются. Сегодня монотерапия аминогликозидами бывает успешной (иногда) только в урологической клинике.

К сожалению, в ряде мест сохраняется безуспешная практика лечения гентамицином бронхолегочной патологии. Критерий безуспешности в том, что средний срок лечения пневмонии при стартовой монотерапии гентамицином превышает 20 дней вместо традиционных 10–12 сут на «ампициллине-с-гентамицином». Эти цифры авторы наблюдали и в том стационаре, где они развернули компьютерную базу данных по мониторингу эффективности антибиотикотерапии, и во многих других больницах. А при анализе историй болезней выясняется, что в ходе лечения от монотерапии гентамицином врач вынужден отказываться: происходит либо замена антибиотика, либо что-то добавляется.

В итоге получается, что лечение пневмонии затягивается свыше 20 сут, не потому что гентамицин недостаточно эффективен и поэтому медленно лечит. При монотерапии бронхолегоч-

ной патологии он полностью неэффективен и вообще не лечит. Больной выздоравливает сам либо помогают те препараты, которые вводятся вместе с гентамицином или же после него.

Но аминогликозиды из стационаров не уходят и, может быть, никогда не уйдут. По одной причине — они считаются практически единственной группой препаратов, обладающих синергизмом с β -лактамами.

Считается, что два антибиотика обладают синергизмом в отношении конкретного патогена, если МПК каждого из них при совместном использовании снижаются не менее чем в 4 раза. Например, МПК цефтазидима против синегнойной палочки было 16 мкг/мл, а амикацина — 8 мкг/мл. Оба значения выходят за пределы терапевтических концентраций для некоторых тканей организма. При совместном использовании двух антибиотиков МПК цефтазидима стало 4 мкг/мл, а амикацина — 1 мкг/мл (снижение МПК больше, чем в 4 раза). Это уже позволяет лечить инфекции большинства локализаций.

Самый известный пример практического использования синергизма — назначение одновременно ампициллина и гентамицина. В данной ситуации за счет синергизма в широкой практике сохраняются дешевые антибиотики, которые по отдельности малоэффективны. Врачи вынуждены уповать на синергизм также при устойчивости возбудителей к препаратам резерва. Грамотрицательная микрофлора, например клебселлы, бывает резистентной к цефтазидиму, цiproфлоксацину, карбапенему и амикацину. В клиниках США встречаются энтерококки, резистентные к ванкомицину. В таких ситуациях одна из немногих оставшихся мер — добавление аминогликозидов к ванкомицину, цефтазидиму или карбапенему.

К сожалению, синергизм — понятие вероятностное. К примеру, цефотаксим и гентамицин обладают синергизмом в среднем в отношении около 70% штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Правда, на практике врач не знает, в какую группу — 70% с синергизмом или 30% без него — попадает конкретный микроб от конкретного больного. Это связано с тем, что определение синергизма — крайне трудоемкая методика, ее не используют в повседневной микробиологической диагностике. Поэтому снижать дозы антибиотиков, рассчитывая на синергизм, нельзя.

Для антибиотиков группы аминогликозидов характерны некоторые общие свойства. *Во-первых*, это касается спектра антимикробной активности. Все аминогликозиды необходимо рассматривать как средства для лечения грамотрицательной инфекции. Все они неактивны против анаэробов, обладают невысокой активностью против энтерококков и стрептококков, в том числе пневмококков. Это и служит одной из причин малой эффективности монотерапии гентамицином в пульмонологии; другая — низкие концентрации в бронхолегочном секрете.

Кстати, указанные особенности спектра аминогликозидов позволяют использовать их для коррекции дисбиозов кишечника. При приеме *per os* аминогликозиды могут уничтожить патогенные грамотрицательные бактерии в просвете кишечника. К тому же они не затронут нормальных обитателей этой экониши — энтерококков и анаэробов. Кроме того, аминогликозиды не всасываются из кишечника, а следовательно, если и не помогут, то и не навредят. Не помочь они могут потому, что патогены, даже чувствительные к антибиотику, имеют тенденцию выживать под слизистой или в мезентериальных лимфоузлах. Когда же курс лечения заканчивается, они вновь колонизируют просвет кишечника.

Вторая общая черта аминогликозидов — побочные эффекты. Тобрамицин и петилимидин несколько меньше, чем гентамицин или амикацин, вызывают нарушения слуха или функции почек. Вместе с тем ни один из них полностью не лишен ототоксичности. Еще один момент осложняет применение аминогликозидов. Они усиливают миорелаксирующее действие общих анестетиков и курареподобных средств. Поэтому данные антибиотики затруднительно широко использовать для периоперационной профилактики инфекций. Хотя, по мнению ведущих специалистов, при необходимости на их фоне наркоз проводить можно, поскольку современные технологии анестезии позволяют обойти потенциальные проблемы.

Базовым аминогликозидом уже более 30 лет считается гентамицин. Он дешев и по сравнению со стрептомицином и канамицином более активен и/или вызывает меньше побочных явлений. Стрептомицин вынужденно остается в арсенале фтизиатров из-за высокой активности против микобактерий туберкулеза.

Слово «вынужденно» употреблено потому, что стрептомицин и канамицин служат одной из основных причин глухоты в нашей стране. Тобрамицин (Небцин, Бруламицин) и нетилмицин (Нетромицин) превосходят гентамицин по безопасности. Амикацин в России — один из наиболее активных антибиотиков против граммотрицательной микрофлоры. Его следует рассматривать как препарат резерва наряду с карбапенемами, ципрофлоксацином, цефтазидимом и цефепимом. Тобрамицин во многих странах также относят к антисинегнойному резерву, но в России он уступает амикацину. Для всех других возбудителей, кроме синегнойной палочки, существует полная перекрестная резистентность между тобрамицином и гентамицином. Также опубликованы отдельные сообщения об антисинегнойной активности нетилмицина. Вместе с тем в большом числе зарубежных работ приводятся данные о том, что он существенно опережает тобрамицин и тем более амикацин по распространенности устойчивых штаммов среди *P. aeruginosa*.

В международной литературе достаточно широко обсуждают возможность однократного введения всей суточной дозы аминогликозида. В большинстве публикаций сообщается о большей безопасности подобного режима терапии по сравнению с традиционным. Иногда также приводят данные о большей эффективности лечения. Создание высокого уровня антибиотика в крови позволяет, по крайней мере теоретически, хотя бы частично нивелировать такой недостаток аминогликозидов, как их низкие тканевые концентрации. Понятно также, что экономятся шприцы и труд медсестры.

В последние 20 лет активно стал применяться для лечения больных муковисцидозом ингаляционный тобрамицин (ТОБИ, Брамитоб). Ингаляционный путь введения позволяет создать концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции, превышающие МПК возбудителя в 10 раз. Благодаря этому удается преодолеть резистентность микроорганизмов и минимизировать риск системных побочных эффектов. Официальным показанием к назначению ингаляционного тобрамицина является «лечение хронической легочной инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом». Поскольку в последнее время все чаще вентиляторассоциированные пневмонии

вызывают панрезистентные штаммы грамотрицательных бактерий, использование ингаляционного тобрамицина выходит за рамки лечения только больных муковисцидозом. Имеется положительный опыт применения этого препарата в лечении нозокомиальной пневмонии [Мороз В.В. и др., 2013].

5.2. ФТОРХИНОЛОНЫ

Производные хинолона — это хорошо известные нитроксолин (5-НОК), налидиксовая кислота и ей подобные препараты. Их используют преимущественно в урологии. Когда в молекулу хинолона вводят атом(-ы) фтора, получается мощное антибактериальное средство фторхинолон. Фторхинолонов много, и для каждого можно указать особенности в фармакокинетике и спектре антимикробной активности. Для практического использования фторхинолоны целесообразно разделить на две большие группы по спектру антимикробной активности.

Препараты первой группы (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин) появились в начале 1980 г. Все они обладали высокой активностью против грамотрицательных бактерий, но низкой — против стрептококков, в том числе пневмококков. Поскольку в те годы такой антимикробный спектр имели все препараты этого класса и сравнивать было не с чем, термин «фторхинолоны без антипневмококковой активности» не существовал. Однако к середине — концу 90-х годов XX в. появились новые фторхинолоны. Потребность в них возникла из-за широкого распространения в США и некоторых странах Западной Европы (преимущественно южных — Италия, Испания, Франция) пневмококков, устойчивых к пенициллинам. Препараты специально конструировали так, чтобы получить активность против пневмококков и других стрептококков, сохранив возможность бороться с грамотрицательными бактериями.

С того момента фторхинолоны разделили на средства с антипневмококковой активностью и без нее. Иногда новые препараты называют еще «респираторными» фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.), объясняя это тем, что они способны подавить рост почти всех типичных возбудителей внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, включая

пневмококки, стафилококки, гемофильную палочку, моракселлы и другую внебольничную грамотрицательную микрофлору, а также внутриклеточные патогены.

Фторхинолоны без антипневмококковой активности.

Первую группу составляют уже привычные цiproфлоксацин¹⁷ (Ципробай, Ципролет, Цифран и т.д., в России его зарегистрировано несколько десятков торговых названий), офлоксацин (Таривид, Заноцин) и пefлоксацин (Абактал). Поскольку из них цiproфлоксацин самый активный, обсуждать будем именно его. Если он неэффективен, то другие препараты этой группы тем более не будут работать. Укажем единственное преимущество одного из фторхинолонов, пefлоксацина, — он проникает через гистогематические барьеры и соответственно в отличие от цiproфлоксацина может назначаться при менингитах.

Микробиологические показания к применению цiproфлоксацина можно оценить следующим образом. Он активен против грамотрицательных патогенов, включая неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойную палочку и её подобные возбудители), и малоактивен против анаэробов, стрептококков, включая *Streptococcus pneumoniae*, и энтерококков. То есть его антимикробный спектр (и других препаратов этой группы) напоминает спектр аминогликозидов.

Однако в отличие от аминогликозидов фторхинолоны не обладают синергизмом с β -лактамами антибиотиками. *И еще одно серьезное отличие* от аминогликозидов: хорошей чувствительностью к цiproфлоксацину (именно к нему, а не к другим фторхинолонам) обладают стафилококки¹⁸. Другая привлекательная особенность фторхинолонов — они эффективны в отношении внутриклеточных возбудителей. В том числе, по крайней мере некоторые из них, против микобактерий туберкулеза. Правда, лечение туберкулеза в этой книге не рассматривается.

¹⁷ Мы неоднократно сталкивались с ситуацией, когда врачи и провизоры считают цiproфлоксацин цефалоспорином! И назначают его при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Это грубая ошибка, так как не удастся элиминировать самых частых возбудителей этой патологии — стрептококки, включая пневмококк.

¹⁸ Это свойство фторхинолонов нашло применение в алгоритме лечения остеомиелитов.

Фторхинолоны и аминогликозиды также имеют разные побочные эффекты (см. гл. 7).

Когда появились первые фторхинолоны, существовали оптимистичные прогнозы, что резистентность к этим препаратам развиваться не будет. Резистентность, естественно, появилась, причем она оказалась перекрестной внутри группы. Как уже сказано, если цiproфлоксацин не работает, другие подобные средства назначать нет смысла. Фторхинолоны могут иметь, а могут не иметь перекрестную резистентность с антибиотиками из других групп. Поэтому цiproфлоксацин может быть эффективным после безуспешного лечения цефтазидимом, карбапенемами или амикацином. Но со временем его активность в отношении госпитальных штаммов *Pseudomonas sp.* значительно снизилась. А иногда бывает неэффективным.

В таблице 9 представлена чувствительность синегнойной палочки к цiproфлоксацину, амикацину и цефтазидиму в 2000 и 2002 гг. в стационаре, где работал один из авторов.

Таблица 9

Изменение чувствительности к цiproфлоксацину, амикацину, цефтазидиму в 2000 и 2002 гг.

Год	Цiproфлоксацин		Амикацин		Цефтазидим	
	всего штаммов, n	чувствительность штаммов, %	всего штаммов, n	чувствительность штаммов, %	всего штаммов, n	чувствительность штаммов, %
2000	95	74% (n = 70)	84	86% (n = 72)	81	27% (n = 22)
2002	138	62% (n = 85)	132	86% (n = 113)	141	81% (n = 114)

Как видно из табл. 9, внутри одной и той же группы патогенов сдвиги чувствительности к антибиотикам не совпадают. Чувствительность к цiproфлоксацину упала на 12%, к цефтазидиму (Фортуму) выросла с 27 до 81% и не изменилась к амикацину. Объяснить такую динамику можно различиями в потреблении антибиотиков. Так, цефтазидим на указанный период времени в стационаре был вообще исключен из списка разрешенных к использованию антибиотиков, что и привело к восстановлению чувствительности к нему. Что касается цiproфлоксацина и амикацина, то их в данном конкретном стационаре

используют редко, и только под контролем клинического фармаколога. Правда, врачи участковых поликлиник амикацин не назначают, а цiproфлоксацин выписывают часто. Поэтому чувствительность к первому антибиотику сохраняется на стабильном уровне, а ко второму падает, возможно, из-за поступления в больницу пациентов с уже имеющейся резистентностью.

Подобная непредсказуемость обуславливает принципиальную позицию авторов: фторхинолоны должны назначаться, если среди всех антибиотиков именно они способны помочь пациенту. При массовом использовании к ним развивается устойчивость, и некоторые больные с серьезной патологией теряют единственный шанс на спасение.

К сожалению, сейчас в России существует тенденция использовать дешевые варианты цiproфлоксацина (типа Ципролета, Цифрана и т.п.) для амбулаторного лечения бронхолегочной патологии. Во-первых, ранее указывалось, что эти средства малоактивны против *Str. pneumoniae*. В результате, как показало исследование, после безуспешного назначения цiproфлоксацина участковыми терапевтами пациентам с пневмонией их лечат уже врачи стационаров [Богданов М.Б., Черненко Т.В., 1999].

Во-вторых, в России существует риск потери терапевтической эффективности для целой группы мощных противомикробных средств резерва (см. табл. 9). Фторхинолоны нужно оставить для реанимационных больных. Ведь в качестве антибиотиков участкового терапевта можно использовать и макролиды, и ампициллин, и цефалексин, и цефадроксил, и пероральные цефалоспорины II поколения, и ко-амоксиклав (Аугментин, Амоксиклав). Выбор более чем достаточный.

Призыв авторов «фторхинолоны нужно оставить для реанимационных больных» звучал как набат в предыдущих изданиях книги. Сегодня с сожалением можно констатировать, что призыв не был услышан. Дешевый и доступный цiproфлоксацин повсеместно применяют в амбулаторной практике, вплоть до глазных капель (?!), в результате мы все практически «потеряли» всю эту группу антибактериальных препаратов широкого спектра (фторхинолонов) для лечения реанимационных больных с жизнеугрожающими инфекциями.

«Респираторные» фторхинолоны. В настоящее время в России вслед за другими странами появились фторхинолоны с хорошей активностью против стрептококков, включая *S. pneumoniae*. В первую очередь это моксифлоксацин (Авелокс) и левофлоксацин (Таваник). Зарегистрирован спарфлоксацин (Спарфло).

При обсуждении этих препаратов надо помнить два факта. Во-первых, как сказано ранее, все фторхинолоны обладают перекрестной устойчивостью. И избыточное применение антипневмококковых фторхинолонов тоже способствует дальнейшей потере ципрофлоксацина как мощного средства борьбы с госпитальной инфекцией. Поэтому повторим, что фторхинолоны, в том числе антипневмококковые, следует назначать лишь при неэффективности других антибиотиков. А инфекцию, вызванную стрептококками, в России можно вылечить даже бензилпенициллином, так как у нас пенициллинустойчивых пневмококков почти нет.

Следует заметить, что в США тоже обсуждают запрет на использование этих препаратов в качестве средств первого ряда, но по другой причине. Если у нас резистентность еще мала, то у них всего через несколько лет после начала широкого использования «респираторных» фторхинолонов пневмококки уже вырабатывают к ним устойчивость. Вряд ли нам следует догонять США по такому показателю.

Второе обстоятельство, которое определяет место новых фторхинолонов в клинической практике, заключается в том, что они превосходят ципрофлоксацин только по активности против стрептококков и анаэробов, но уступают ципрофлоксацину в отношении синегнойной палочки и некоторых других грамотрицательных бактерий. Это не позволяет назначать «респираторные» фторхинолоны при тяжелой госпитальной инфекции нижних дыхательных путей. Если уж возбудители при пневмонии в ранивании и сохраняют чувствительность к фторхинолонам, то к ципрофлоксацину, так как пневмококки там бывают редко.

С учетом этих двух обстоятельств остается строго очерченная патология, при которой терапевтически оправданно назначение «респираторных» или «антипневмококковых» фторхинолонов, — это внебольничные инфекции нижних дыхательных

путей (обострение хронической обструктивной болезни легких, пневмония) у лиц старшего возраста. Если человек всю жизнь курил и затем регулярно принимал антибиотики для лечения хронической обструктивной болезни легких, то ожидать высокой эффективности от ампициллина или эритромицина не приходится. Здесь показаны препараты с более широким антимикробным спектром. Новые фторхинолоны у таких больных действительно демонстрируют быстрый положительный эффект.

5.3. ГЛИКОПЕПТИДЫ, ОКСАЗОЛИДИНОНЫ, ЛИПОПЕПТИДЫ, ЛИПОГЛИКОПЕПТИДЫ

Гликопептиды. Семейство гликопептидных антибиотиков (их химическая структура крайне сложна и, как следует из названия, состоит из комбинации сахара и пептида) очень долго имело единственного представителя и называлось по его имени: группа ванкомицина. Его обнаружили в 1952 г. в образцах почвы острова Борнео (современное название Калимантан). Первые сообщения о введении ванкомицина людям относятся к 1956 г. В то время эйфория от внедрения в медицинскую практику пенициллина уже прошла. Больные были беззащитны перед стафилококками, устойчивыми к пенициллину. Ванкомицин позволял справляться с подобной инфекцией ценой множества побочных эффектов.

В 60–70-е годы XX в. интерес к гликопептиду прошел, поскольку появились оксациллин и цефалоспорины I поколения. Они имели высокую активность против резистентных к пенициллину стафилококков и хорошую безопасность. Но как говорит одна профессор-микробиолог: «Микробы, они умнее людей». В *главе 1* уже обсуждалось, что в начале третьего тысячелетия в некоторых стационарах свыше 60% *S. aureus* устойчивы к оксациллину, а в амбулаторной практике доля таких штаммов может достигать 30%. Устойчивость к оксациллину — это синоним полирезистентности. И последнее средство, остающееся у врача для борьбы с грамположительной инфекцией, — гликопептидные антибиотики.

В России (тогда еще СССР) ванкомицин был зарегистрирован лишь в 1992 г. Потому что с 1950-х годов в группе гликопеп-

тидов появились и другие препараты, включая отечественный ристомицин. Правда, последний был снят с производства из-за серьезных побочных эффектов.

Сам ванкомицин тоже традиционно считается для большого «тяжелым» антибиотиком. Но фирмы-производители последовательно совершенствовали его очистку. Если исходная лекарственная форма 50-х годов XX в. была черного цвета, то с внедрением ионообменной хроматографической очистки содержимое флаконов стало коричневым. Сейчас компании применяют жидкостную хроматографию под высоким давлением и как результат примесей не более 8% и конечная субстанция получается белая. С 1997 г. в странах Европейского сообщества к применению разрешены только препараты, содержащие не менее 92% активного вещества. Подобные требования обусловлены тем, что чистота ванкомицина прямо связана с его безопасностью.

К гликопептидным антибиотикам чувствительны только грамположительные возбудители, зато практически все, включая энтерококки и оксациллинрезистентные стафилококки. Подобная микрофлора чаще всего представляет собой суперинфекцию после неудачного лечения цефалоспоридами расширенного спектра или карбапенемами. Назначение в такой ситуации гликопептидов позволяет спасти больных при сепсисе, деструктивных пневмониях, при полимерассоциированных инфекциях и бактериальных эндокардитах. Еще одна область применения — псевдомембранозный колит (*n. 1.3: Анаэробы*).

Из гликопептидных антибиотиков в России на данный момент доступен только ванкомицин. Второй — тейкопланин — в стране зарегистрирован, но почти не продается. Он несколько безопаснее, чем были старые лекарственные формы ванкомицина с низкой очисткой, и его удобнее вводить. Тейкопланин по сравнению с ванкомицином *in vitro* имеет несколько большую активность против энтерококков. Возможно, это имеет значение для стран, в которых уже появились VRE (см. *гл. 1: Энтерококки*). Однако тейкопланин несколько уступает ванкомицину в отношении коагулазаотрицательных стафилококков, которые служат основным этиологическим фактором полимерассоциированных инфекций. В общем, до сих пор тейкопланин пока не стал стандартным антибиотиком для лечения ре-

зистентной грамположительной инфекции. Может быть, среди прочих факторов это также обусловлено большей, чем у ванкомицина, стоимостью.

Ванкомицин используется уже более 60 лет и, естественно, к нему развивается резистентность возбудителей.

Устойчивые к ванкомицину клинические штаммы энтерококков были впервые описаны в конце 80-х годов XX в. Сегодня в ряде европейских стран доля таких штаммов достигает 35–40%. В России первые VRE были выделены от онкогематологических больных в начале 2000 г. Сейчас единичные штаммы этих патогенов встречаются уже в стационарах и другого профиля [Черенькая Т.В. и др., 2011].

На протяжении долгого времени ванкомицин оставался фактически единственным антибиотиком для лечения жизнеугрожающих инфекций, вызванных MRSA. На данный момент устойчивых к ванкомицину стафилококков в мире описано около 20 штаммов [Perichon B., Courvalin P., 2009]. Тем не менее с конца 1990-х годов стали поступать сообщения о выделении штаммов стафилококков со сниженной чувствительностью к этому препарату. Сначала такие штаммы выделяли в США и Японии, затем и по всему миру. При заболеваниях, вызываемых такими стафилококками, очень часто отмечается неэффективность терапии ванкомицином. Стафилококки со сниженной чувствительностью к ванкомицину встречаются и в России [Гостев В.В. и др., 2013].

Еще 10 лет назад мы рекомендовали назначать ванкомицин при MRSA или энтерококковых инфекциях, не дожидаясь антибиотикограммы, и были уверены в клиническом эффекте. Сейчас приходится предупреждать врачей о возможных неудачах терапии, а микробиологов — об обязательном тестировании чувствительности возбудителей к ванкомицину.

Оксазолидиноны. Представляют собой новый класс синтетических противомикробных препаратов, открытый в 1987 г. В настоящее время этот класс представлен несколькими препаратами, находящимися на разных стадиях изучения.

Линезолид стал первым представителем класса, разрешенным FDA к клиническому применению. В России линезолид зарегистрирован в 2001 г. Спектр его активности включает грамположительные микроорганизмы, в том числе оксациллинустойчивые

стафилококки и VRE. Механизм действия линезолида исключает развитие перекрестной устойчивости с антибиотиками других групп (макролиды, аминогликозиды, тетрациклины, линкозамиды, хлорамфеникол). Высокая биодоступность препарата при приеме внутрь дает возможность использования линезолида в режиме ступенчатой терапии: смена парентеральной формы на пероральный прием (таблетки или суспензия). Зарегистрированные показания к назначению включают инфекции кожи и мягких тканей, а также пневмонии (внебольничные и нозокомиальные), вызванные грамположительными возбудителями, в том числе метициллин- и ванкомицинрезистентными штаммами. В последние годы линезолид часто используют в комбинации с карбапенемами при сепсисе и тяжелых госпитальных инфекциях практически любой локализации.

Учитывая высокую активность линезолида против проблемных патогенов, мы считаем, что препарат не должен назначаться при обычных инфекциях в качестве средства первого выбора в условиях доступности и уверенности в эффективности альтернативных антибиотиков. Это позволит продлить сроки высокой чувствительности к нему проблемных стафилококков, энтерококков и др.

Тедизолид – новый препарат класса оксазолидинонов был зарегистрирован в 2014 г. FDA для лечения инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными микроорганизмами, включая MRSA. Уже в мае 2016 г. этот препарат был зарегистрирован в России. В связи с тем что на момент написания книги не было большого опыта применения этого препарата, авторы включали его лишь в отдельные алгоритмы противомикробной терапии.

Важно отметить, что активность тедизолида включает не только все клинически значимые грамположительные патогены, но и линезолидрезистентные штаммы *S. aureus* и *Enterococcus spp.* Поэтому теоретически тедизолид по аналогии с линезолидом может быть показан при всех нозологических формах инфекций, вызванных грамположительными кокками, более того, имеет ряд значимых преимуществ по сравнению с линезолидом. По результатам исследований активность тедизолида в отношении грамположительных возбудителей, включая MRSA, выше в 4–32 раза,

чем активность линезолида, при этом сохраняется активность препарата в отношении *сгг*-положительных, линезолидрезистентных штаммов золотистого стафилококка. Вероятность развития устойчивых штаммов в 16 раз ниже по сравнению с линезолидом, что крайне важно в условиях растущей антибиотикорезистентности.

Тедизолид удобен в применении, имеет короткий курс лечения (6 дней) и однократный прием в день, что может способствовать сокращению длительности пребывания больного в стационаре. Наличие и пероральной, и внутривенной лекарственных форм, высокая биодоступность пероральной формы (> 90%) позволяют проводить ступенчатую терапию без подбора дозы. По сравнению с линезолидом тедизолид характеризуется хорошей переносимостью, меньшим числом побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и гематологических показателей (например, риск тромбоцитопении). Клиническая эффективность препарата доказана в международных рандомизированных клинических исследованиях ESTABLISH-1 и ESTABLISH-2. При лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей шестидневный курс тедизолида (200 мг 1 раз в день) был так же эффективен, как и 10-дневный курс линезолида по 600 мг 2 раза в день.

Липопептиды. В рамках программы скринирования микроорганизмов почвы в 1985 г. выделили новый противомикробный препарат *даптомицин*. В проводимых исследованиях препарат показал высокую активность в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов. Однако во время первой фазы клинических испытаний были выявлены факты нежелательных лекарственных реакций со стороны скелетной мускулатуры, такие как повышение уровня креатинфосфокиназы, мышечная слабость, миалгии. Клинические испытания препарата остановили.

Увеличение числа заболеваний, вызванных полирезистентными грамположительными возбудителями, способствовало возобновлению изучения даптомицина. Сначала в экспериментах на животных, а потом и в клинических испытаниях было показано, что побочные эффекты со стороны скелетной мускулатуры связаны не с дозой препарата, а с кратностью введения. При введении препарата 1 раза в сутки побочные эффекты практически не

отмечаются. В 2003 г. FDA одобрило клиническое применение препарата для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей. Через 3 года были зарегистрированы дополнительные показания к применению даптомицина — бактериемия и инфекционный эндокардит, вызванные *S. aureus*. В России даптомицин (Кубипцин) зарегистрирован в 2009 г.

Механизм действия даптомицина отличается от всех известных на сегодняшний день антибиотиков. Однако уже через несколько лет после его внедрения в практику появились клинические штаммы стафилококков со сниженной чувствительностью к даптомицину. И самая неприятная новость — возможное перекрестное снижение чувствительности к ванкомицину и даптомицину [Kelley P.G. et al., 2011].

Липогликопептиды. Первоначально *телаванцин* был одобрен FDA в 2009 г. для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей. В 2013 г. FDA расширило показания этого препарата для применения у пациентов с нозокомиальной и вентиляторассоциированной пневмонией, вызванной *Staphylococcus aureus*. В 2015 г. этот препарат был зарегистрирован в России. В связи с тем что сегодня нет достаточно широкого опыта клинического применения телаванцина, в данном издании он не включен в алгоритмы противомикробной терапии.

5.4. ГЛИЦИЛЦИКЛИНЫ

В 1990-х годах был разработан новый препарат *тигециклин*. Он имеет структурное сходство с тетрациклинами. Спектр активности препарата включает грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы и «атипичные» патогены. Большой интерес к препарату был вызван его потенциальной активностью в отношении проблемных возбудителей: MRSA, VRE, пенициллин-резистентных пневмококков, энтеробактерий, продуцирующих ESBLs-действия. Тигециклин не действует на *P. aeruginosa*. Не получено убедительных доказательств эффективности тигециклина при инфекциях, вызванных *Acinetobacter sp.*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Препарат разрешен к применению при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, внебольничной пнев-

монии. Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, принимавших тигециклин, были тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головная боль и повышение сывороточных уровней трансаминаз (аланинамино- и аспартатаминотрансфераз).

Тигециклин активно распределяется в организме и имеет высокие тканевые концентрации. При применении препарата в дозах, рекомендованных производителем, концентрация препарата в плазме крови и моче низкая, что не позволяет назначать его для лечения инфекций кровотока и уроинфекций.

Препарат активно использовался в клинике, в том числе и для лечения заболеваний, не зарегистрированных в показаниях к применению (внутрибольничные пневмонии, инфекции диабетической стопы). В 2010 г. FDA сообщило, что применение тигециклина ассоциируется с увеличением риска смертности у пациентов с тяжелыми инфекциями, которым препарат назначался по незарегистрированным показаниям. Последующий детальный анализ результатов применения тигециклина по основным показаниям также подтвердил увеличение уровня смертности среди пациентов. В 2013 г. FDA внесло в инструкцию по применению тигециклина предостережение о повышенном риске смерти при применении этого препарата. Предупреждение по безопасности на упаковке (*boxed warning*), самое строгое предупреждение FDA (2013), утверждает, что тигециклин «должен быть зарезервирован для использования в ситуациях, когда альтернативное лечение неприменимо». В пресс-релизе FDA говорится, что «в целом смертельные случаи происходили из-за ухудшения текущей инфекции, осложнений инфекции или других сопутствующих состояний». Специалистам здравоохранения *для снижения риска развития летального исхода во время лечения тигециклином рекомендуется* применять препарат только по зарегистрированным показаниям и назначать его только в случае невозможности проведения терапии антибиотиками других групп.

В настоящее время большинство исследователей осторожно относятся к применению тигециклина. В виде монотерапии назначать его не рекомендуют. Изучается целесообразность применения препарата в повышенной дозе (100 мг каждые 12 ч) [Maseda E. et al., 2015].

Сохраняющаяся *in vitro* активность тигециклина против полирезистентных патогенов способствует продолжению его клинического применения. Сегодня доказано, что комбинированная терапия и высокодозная схема назначения тигециклина эффективнее, чем монотерапия и стандартный режим дозирования [Ni W. et al., 2016]. При этом частота побочных эффектов существенно не увеличивается.

5.5. РИФАМПИЦИН

Среди противотуберкулезных антибиотиков *рифампицин* считается самым эффективным. Хотя, исходя из спектра противомикробной активности, его можно было бы также использовать как антистафилококковый препарат. Но ведь инфекцию, вызванную оксациллинчувствительными штаммами, можно вылечить и самим оксациллином, и цефазолином. А если патогенами являются полирезистентные стафилококки, рифампицин не замена ванкомицину. Потому что такие микроорганизмы чувствительны к ванкомицину в 100% случаев, а к рифампицину примерно в 50%.

Очень долго рифампицин рассматривался преимущественно как препарат первой линии в лечении туберкулеза. Но в связи с увеличением устойчивости возбудителей к карбапенемам и потенциальной активностью рифампицина в отношении полирезистентных бактерий его стали включать в схемы лечения госпитальных инфекций [Drapeau C.M.J. et al., 2010]. Тем не менее убедительных данных о его эффективности пока не получено [Durante-Mangoni E. et al., 2013]. Кроме того, рифампицин обладает выраженной гепатотоксичностью и не может применяться одновременно с такими препаратами, как иммуносупрессоры, варфарин, вориконазол. Поэтому в настоящее время рифампицин не рекомендуют для рутинного использования в лечении госпитальных инфекций [Drapeau C.M.J. et al., 2010].

5.6. МАКРОЛИДЫ

Спектр антимикробной активности макролидов в основном грамположительный – стрептококки и обычные, оксациллин-

чувствительные, стафилококки. Это справедливо для эритромицина, Сумамеда (азитромицин, который не макролид, а азалид, но микробы научную литературу не читают), Рулида (рокситромицин), Клацида (klarитромицин), Динабака (диритромицин), Макропена (мидекамицин), Вильпрофена (джозамицин) и Ровамицина (спирамицин). Клинически важно также действие макролидов против внутриклеточных возбудителей: микоплазм, хламидий, легионелл. Естественно, не все макролиды одинаково активны против этих патогенов, и из-за сложностей диагностики врач не имеет возможности учесть подобные нюансы (см. п. 1.3: *Внутриклеточные возбудители*).

Азитромицин и кларитромицин имеют особенность в антимикробном спектре. Они единственные из всех макролидов эффективны против гемофильной палочки, причем к первому из них устойчивость среди гемофил пока не описана. Данное свойство существенно, потому что *Haemophilus sp.* вторые по частоте после пневмококков возбудители бронхитов и внебольничных пневмоний.

Подобный антимикробный спектр позволяет лечить макролидами тонзиллиты, острые бронхиты и внебольничные пневмонии. А вот при хронических заболеваниях дыхательной системы грамотрицательные возбудители встречаются чаще. Соответственно здесь макролиды, не активные против гемофильной палочки, малоэффективны. Тут существенное преимущество перед другими макролидами имеют азитромицин и кларитромицин.

Макролиды также используют при лечении урогенитальных заболеваний, вызванных хламидиями, микоплазмами и гонококками. Азитромицин и кларитромицин входят в схемы терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки для эрадикации *Helicobacter pylori*.

«Новые» макролиды¹⁹ — азитромицин, кларитромицин и рокситромицин, которые появились в начале 90-х годов XX в., отличаются от эритромицина в основном меньшим числом расстройств со стороны ЖКТ. Их метаболиты не стимулируют

¹⁹ Кстати, спирамицин, мидекамицин и джозамицин к «новым» не относятся нигде в мире, кроме нашей страны, первые данные о них были опубликованы несколько десятков лет назад, а спирамицин, он же Ровамицин, вообще датируется 1954 г.

мотилиновые рецепторы кишечника, которые повышают тонус и усиливают перистальтику ЖКТ. «Новые» макролиды в отличие от эритромицина, спирамицина, джозамицина и мидекамицина не требуется принимать 3–4 раза в день [Противомикробн. и противовир. лек. ср-ва, 1998]. Рокситромицин и кларитромицин принимают дважды в сутки, а диритромицин и азитромицин вообще 1 раз в день.

Азитромицин интересен еще и тем, что его терапевтические концентрации сохраняются в тканях, в частности дыхательных путей, до 7 сут после прекращения приема. Если пациенты вынуждены болеть «на ногах», они забывают о регулярном приеме лекарств. На терапевтическую эффективность азитромицина это влияет мало. Длительное сохранение антибиотика в очаге инфекции позволяет использовать его короткими курсами в 3 дня.

5.7. ЛИНКОЗАМИДЫ

К группе линкозамидов относят *линкомицин*, *клиндамицин*. Когда эти антибиотики внедрялись в клиническую практику несколько десятилетий назад, их достоинством было хорошее проникновение в костную ткань. Однако сегодня многие антибиотики (фторхинолоны, цефалоспорины, фузидиевая кислота) накапливаются в кости не хуже, а то и лучше. В качестве особенностей противомикробного спектра клиндамицина (Далацина) указывают стафилококки и анаэробы. Но по антистафилококковой активности в современных условиях линкозамиды проигрывают даже оксациллину, не говоря про ванкомицин.

Что касается выраженного влияния на анаэробы, на практике это оборачивается устранением нормальной микрофлоры кишечника, и соответственно частыми дисбиозами, вплоть до псевдомембранозного колита. Альтернативный препарат – метронидазол, обладающий высокой эффективностью против анаэробов, особенно бактероидов. Его безопасность в отношении ЖКТ намного выше, чем у линкозамидов. Вероятно, клиндамицин можно использовать при медиастинитах или в челюстно-лицевой хирургии при инфекции, вызванной *B. fragilis*. Тем не менее и при этой патологии существуют другие эффективные схемы лечения, включающие β -лактамы (те же цефалоспорины II и III поколе-

ния или карбапенемы) и метронидазол. Получается, что сегодня указать место линкозамидов в лечении инфекционно-воспалительных процессов достаточно сложно.

5.8. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Тетрациклины в больницах используют сейчас, как правило, лишь для лечения урогенитальной патологии, вызванной внутриклеточными патогенами. Это в основном диктуется спектром их антимикробной активности. С одной стороны, препараты эффективны против внутриклеточных возбудителей, а с другой — к тетрациклину устойчиво до 50% обычных микробов [Козлов Р.С. и др., 2002]. Кстати, в США резистентность респираторных патогенов к тетрацикламам существенно меньше, чем в нашей стране, поэтому там эти препараты допустимы при лечении инфекций дыхательных путей. Значительные побочные эффекты также ограничивают использование данных препаратов. Помимо гепатотоксичности и нарушения формирования скелета у детей, для тетрациклинов характерен выраженный кандидоз слизистых, в частности полости рта и влагалища. С чем это связано, неясно.

Наиболее известны в клинической практике *тетрациклин*, *доксициклин* (*Вибрамицин*), *метациклин*. Все эти антибиотики обладают перекрестной резистентностью. Они отличаются режимом дозирования. Доксициклин назначается 1–2 раза в сутки, метациклин и тетрациклин — 3–4 раза.

В опытах *in vitro* показано, что доксициклин может обладать активностью в отношении *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы. Клиническая эффективность доксициклина была получена при лечении инфекций мочевыводящих путей, вызванных полирезистентными штаммами. Однако у препарата отсутствует синергизм с другими антибиотиками и поэтому возможности его применения в терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, ограничены.

5.9. ЛЕВОМИЦЕТИНЫ

Левомецетин — антибиотик широкого спектра действия, активно применявшийся в клинической практике в 1950-х годах.

В связи с токсическим действием левомицетина на кроветворение и появлением более безопасных антибиотиков его применение во многих странах было прекращено в 1970-х годах.

В развивающихся странах в связи с доступностью и низкой стоимостью этот препарат продолжает использоваться для терапии брюшного тифа и анаэробной инфекции. В некоторых клиниках его назначают для лечения аспирационной пневмонии и менингита у больных с аллергией к пеницилинам [Nitzan O. et al., 2015].

В ряде лабораторных исследований 60–70% штаммов полирезистентных бактерий были чувствительны к хлорамфениколу [Nitzan O. et al., 2010; Sood S., 2016]. Однако данные о клинической эффективности левомицетина носят противоречивый характер. В большинстве случаев не получено преимуществ в терапии хлорамфениколом в сравнении с другими антибиотиками [Eliakim-Raz N. et al., 2015].

5.10. СУЛЬФАНИАМИДЫ

Согласно некоторым статистическим исследованиям, *Бисептол* — это наиболее частое противомикробное средство домашних аптек. Если принять во внимание, что основная патология, по поводу которой принимают антибиотики в амбулаторных условиях, — инфекции дыхательных путей, то подобная популярность препарата внушает страх. Потому что к нему существует колоссальная резистентность пневмококков и гемофильных палочек по всему земному шару. Сравнительные цифры могут выглядеть примерно так. К бензилпенициллину, который около 60 лет на рынке, устойчивы примерно 5% штаммов пневмококков, а к *ко-тримоксазолу* — более 50% [Страчунский Л.С. и др., 1999]²⁰. Ясно, что для эмпирического лечения болезней ды-

²⁰ К сожалению, подобных отечественных исследований практически нет. Единственные немногие клинические данные, которые мы видели, исходят из больницы администрации Президента РФ, и в этом учреждении уровень резистентности к *ко-тримоксазолу* даже выше, чем за рубежом. Об очень высоком уровне устойчивости пневмококков к *ко-тримоксазолу* сообщают и смоленские авторы, правда, они изучали пневмококки среди здорового населения.

хательных путей средство с подобным уровнем резистентности использоваться не может.

Тем не менее у ко-тримоксазола обнаружались новые, очень специфические показания к применению. Во-первых, его включают в комплексную терапию больных СПИДом для профилактики и лечения пневмоцистных пневмоний. Во-вторых, он оказался эффективен в отношении некоторых полирезистентных грамотрицательных бактерий. Так, *Stenothrophomonas maltophilia* чувствительна к ко-тримоксазолу, хотя продуцирует металлозависимые β -лактамазы, которые разрушают все β -лактамные антибиотики, включая карбапенемы и цефалоспорины IV поколения, без единого исключения.

5.11. ПОЛИМИКСИНЫ

Препараты этой группы были выделены в 1947–1950 годах. В клинической практике парентерально применялись полимиксин В и полимиксин Е. Эти препараты активны главным образом против грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*. До 60-х годов XX в. они рассматривались как препараты первого ряда при лечении синегнойной инфекции. Впоследствии из-за высокой токсичности и в связи с появлением альтернативных антибиотиков использование полимиксина В было ограничено местным применением (в составе глазных, ушных и назальных капель, препаратов для местного применения в гинекологии), полимиксин Е (Колистин) стал применяться только ингаляционно в лечении больных муковисцидозом.

Возобновление интереса к полимиксинам связано с повсеместным распространением полирезистентных возбудителей и отсутствием альтернативных антибиотиков. В настоящее время от больных реанимационного профиля все чаще выделяют штаммы *P. aeruginosa*, сохраняющие чувствительность только к полимиксину. Сегодня парентеральной формы, доступной для применения в нашей стране, нет²¹. Ингаляционный Колистин

²¹ Существует отечественный Вилимиксин (производитель Аболмед). Правда, с ним все время проблемы с закупками: то дефектура, то еще что-то... Поэтому реально препарат недоступен.

кроме терапии муковисцидоза успешно используют и для лечения вентиляторассоциированных пневмоний [Гельфанд Б.Р. и др., 2009].

Экспертами рекомендована как монотерапия Колистином, так и комбинированное назначение с карбапенемами, фторхинолонами, тигециклином, фосфомицином [Durante-Mangoni E. et al., 2013; Hu Y. et al., 2013; Bergen P.J. et al., 2015].

Для уменьшения вероятности развития побочных эффектов Колистина применяют альтернативные пути его введения. Ингаляционное применение Колистина широко используется при лечении вентиляторассоциированной пневмонии и гнойного трахеобронхита [Lu Q. et al., 2012]. Интратрахеальное и интравенстрикулярное его введение эффективно при лечении менингитов и венстрикулитов [Karaikos I. et al., 2013].

5.12. ФОСФОМИЦИН

Фосфомицин получен в Испании в 1969 г. Выпускается в пероральной и парентеральной формах. Пероральная форма широко применяется для лечения уроинфекций.

Спектр активности препарата включает грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Из числа «проблемных» полирезистентных грамотрицательных возбудителей фосфомицин активен в отношении энтеробактерий и *P. aeruginosa*, а штаммы *Acinetobacter spp.* практически нечувствительны к этому препарату [Falagas M.E. et al., 2016].

В связи с тем что при монотерапии к фосфомицину быстро развивается резистентность, многие эксперты считают рациональным применение его в сочетании с другими антибиотиками [Evren E. et al., 2013].

5.13. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ

Микробиологические показания к применению антибиотиков обсуждались в гл. 3, затем применительно к отдельным препаратам в гл. 4–5 и вновь суммированы в табл. 10. Еще раз подчеркиваем, что это не спектр антимикробной активности препаратов. Например, хотя и ванкомицин, и карбапенемы активны

Таблица 10

Микробиологические показания к применению антибиотиков

Антибактериальные препараты	Грамположительные возбудители				Грамотрицательные возбудители				Внутриклещевые возбудители		
	Стрептококки, псевдомонады	Стафилококки		Энтерококки	Гемофильная палочка	Энтеробактерии		Неферментирующие грамотрицательные бактерии			
		окс (+)	окс (-)			«домашние»	госпитальные	Acinetobacter spp.		Stenotrophomonas maltophilia	P. aeruginosa
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Бензилпенициллин	+										
Ампициллин, амоксициллин в сочетании с ингибиторами β-лактамаз	+	+		±	±	±	±				
Комбинация с сульбактамом								+			
Оксацелин		+									

Продолжение ⇨

Окончание табл. 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Цефалоспорины I поколения	+	+									
Цефалоспорины II, III поколения (кроме цефтазидима)	+	+			+	+	±				
Цефтазидим							±			±	
Цефепим							±			±	
Гентамицин, нетилмидин						+					
Амикацин							+			+	
Имипенем, меропенем, дорипенем							+	+		+	
Эртапенем							+				
Ципрофлоксацин			±*				±			±	+
«Респираторные» фторхинолоны	+				+	+					+
Ванкомицин			+	+							
Линезолид			+	+							
Даптомицин			+	+							

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Макролиды без антигеофильной активности	+	±									+
Азитромицин, кларитромицин	+	±			+						+
Тетрациклины	±	±			±	±					+
Тигециклин			±	±		±	±				
Ко-тримоксазол									+		
Фосфомидин							±			+	
Коллстин, полимиксин								+		+	

Примечание. окс(+) -- оксациллинчувствительные штаммы, окс(-) -- оксациллинрезистентные штаммы.

* Как специальный случай рассматривается в п. 17.3: *Остеомикелиты*.

в отношении стрептококков, пневмококков и др., они не указаны как средства для лечения инфекций, вызванных этими возбудителями. Это связано с тем, что первый лучше использовать против резистентных стафилококков и энтерококков, а второй против резистентных госпитальных грамотрицательных бактерий. Некоторые антибиотики в таблицу не включены. Обоснование того, почему авторы избегают указывать некоторые препараты в алгоритмах, обсуждалось ранее применительно к каждому лекарству и будут встречаться в дальнейшем.

Американское общество инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) констатировало стагнацию в поисках новых антибиотиков против полирезистентных бактерий (*Bad Bugs*). Число новых антибиотиков, появляющихся на фармакологическом рынке, снижается: с 17 в 1980–1984 годах до двух в 2008–2011 годах.

Для борьбы с «проблемными» микроорганизмами в конце 2009 г. IDSA анонсировало «инициативу 10 × 20», в рамках которой к 2020 г. предполагается разработать десять новых антибиотиков.

Как было отмечено ранее в п. 1.1: *Грамположительные возбудители*, в 2014 г. FDA одобрены четыре антибиотика: далбаванцин, тедизолид, оритаванцин и цефтолозан/тазобактам. В 2015 г. был одобрен цефтазидим/авибактам. Первые три препарата обладают преимущественной активностью против грамположительных возбудителей. Тедизолид уже зарегистрирован в России. Краткая информация об этом препарате приводилась в п. 3 (см. *Оксазолидиноны*).

Далбаванцин был обнаружен в 1996 г. Синтезируется из продукта ферментации актиномицетов *Nonoturia spp.* Спектр активности далбаванцина *in vitro* аналогичен с другими гликопептидами, но он более эффективен, чем ванкомицин или тейкопланин.

Далбаванцин демонстрирует активность *in vitro* против *S. aureus* (включая штаммы MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus group* (включая *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*). Хорошо зарекомендовал себя в лечении инфекций кожи и мягких тканей, остеомиелитов.

Оритаванцин — полусинтетическое производное гликопептидного антибиотика хлорэремомицина. Разрешен FDA для лечения бактериальных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными бактериями. Этот новый полусинтетический липогликопептид обладает активностью против широкого спектра грамположительных бактерий, включая MRSA, золотистый стафилококк с промежуточной чувствительностью к ванкомицину/*vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus* (VISA); устойчивые к ванкомицину энтерококки. Длительный период полувыведения этого препарата позволяет вводить его однократно.

Цефтолозан/тазобактам представляет собой комбинацию нового цефалоспорины и ингибитора β -лактамаз. Рекомендован FDA для лечения пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей и интраабдоминальными инфекциями. Спектр активности препарата включает различных представителей семейства энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa*. Данный антибиотик *in vitro* высокоактивен в отношении бактерий — продуцентов БЛРС и других β -лактамаз, таких как *temoniera* (TEM), сульфгидрил-вариабельная/*sulphydryl-variable* (SHV), цефотаксимаза/*cefotaximase* (CTX-M), оксациллиназа/*oxacillinase* (OXA). Но препарат не ингибирует большинство сериновых карбапенемаз, КРС и металло- β -лактамазы. Следовательно, в случае инфекций, вызванных карбапенемустойчивыми возбудителями, цефтолозан/тазобактам будет неэффективен.

Цефтазидим/авибактам — новая комбинация известного цефалоспорины — цефтазидима и инновационного ингибитора β -лактамаз — авибактама. Спектр активности цефтазидима описан подробно в гл. 5. Авибактам является обратимым не- β -лактаманым ингибитором β -лактамаз. Его уникальное отличие от ранее известных ингибиторов состоит в ковалентном и медленном обратимом ингибировании β -лактамаз, кроме того, он не подвергается гидролизу. Это первый цефалоспорин, обладающий

активностью в отношении большинства БЛРС и карбапенемаз (ТЕМ, SHV, СТХ-М, ОХА, КРС, АмрС), за исключением металло- β -лактамаз. В России он зарегистрирован в конце 2017 г. Показаниями к применению этого препарата служат осложненные интраабдоминальные и инфекции мочевых путей, нозокомиальные пневмонии; инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальных препаратов.

Еще несколько препаратов с потенциальной активностью против полирезистентных грамотрицательных бактерий в настоящее время находятся на I–III стадии клинических испытаний. Но все они принадлежат к уже длительно применяемым классам антибиотиков: фторхинолонам, аминогликозидам, тетрациклинам; β -лактамам, комбинированным с ингибиторами β -лактамаз.

Новые фторхинолоны для лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, включают аварофлоксацин, делафлоксацин, финафлоксацин, забофлоксацин и нефторированный немоноксацин. Было доказано, что эти препараты обладают повышенным антибактериальным действием против устойчивых к ципрофлоксацину возбудителей и хорошо переносятся как при пероральном, так и при парентеральном введении.

Аварофлоксацин *in vitro* демонстрирует большую активность против *Streptococcus pneumoniae*, MRSA и *Enterococcus sp.*, чем ранее используемые фторхинолоны. Кроме того, он активен в отношении штаммов *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Neisseria gonorrhoeae*.

Делафлоксацин отличается повышенной активностью в отношении штаммов *S. aureus*, включая MRSA. В эксперименте хорошо зарекомендовал себя при лечении инфекций кожи и мягких тканей.

Финафлоксацин демонстрирует высокую эффективность при лечении инфекций кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей. Исследовано антибактериальное действие финафлоксацина против фагоцитированной *Legionella pneumophila* и *Listeria monocytogenes*. Было обнаружено, что финафлоксацин более эффективен против *L. pneumophila*, чем ципрофлоксацин, хотя против *L. monocytogenes* он оказался менее эффективным.

Забофлоксацин представляет собой фторхинолон широкого спектра действия. Он обеспечивает бактерицидное действие против различных грамположительных и грамотрицательных патогенов, включая устойчивых к другим фторхинолонам.

Активность **немоноксацина** в отношении грамположительных бактерий (включая MRSA и *Streptococcus pneumoniae*) выше, чем у ципрофлоксацина, левофлоксацина или моксифлоксацина.

Для всех вышеперечисленных новых представителей группы фторхинолонов характерны улучшенная переносимость, повышенный профиль безопасности и снижение токсичности.

Плазомицин принадлежит к новому поколению аминогликозидов, находится на III стадии клинических испытаний. В основу разработки этого препарата был положен сизомицин. Структура плазомицина отличается от сизомицина двумя заменами в 1-й и 6-й позиции, что делает его устойчивым к инактивации аминогликозидмодифицирующих ферментов. Однако препарат неактивен в отношении тех бактерий, резистентность которых связана с выработкой рибосомных метилтрансфераз. Плазомицин действует путем блокирования синтеза белка бактериальной клетки и активен против как грамотрицательных, так и грамположительных возбудителей. Плазомицин проявляет синергизм в отношении *P. aeruginosa* в сочетании с цефепимом, имипенемом, дорипенемом и пиперациллин/тазобактамом. В отношении штаммов MRSA, VISA и золотистого стафилококка, резистентного к ванкомицину/*vancomycin-resistant Staphylococcus aureus* (VRSA), отмечен синергизм, с даптомицином и цефтобиолом.

Эравациклин — новый препарат из группы тетрациклинов, обладающий *in vitro* высокой активностью в отношении полирезистентных грамотрицательных, грамположительных и анаэробных микроорганизмов. Находится на III стадии клинических испытаний. Было показано, что он превосходит тигециклин по активности против множественнорезистентных *Acinetobacter spp.* и БЛРС-продуцирующих энтеробактерий.

Омадациклин относится к 9-аминометильному классу тетрациклинов. Находится на III стадии клинических испытаний. Демонстрирует высокую активность против грамположительных, грамотрицательных, анаэробных и атипичных патогенов.

Показаниями к назначению этого препарата служат инфекции кожи и кожных структур, внебольничная пневмония и инфекции мочевыводящих путей. Омадацилин представлен в пероральной и в парентеральной формах. *In vitro* проявляет активность в отношении MRSA, β -гемолитических стрептококков и *S.pneumoniae*, устойчивых к пенициллину; *Haemophilus influenzae* и *Legionella spp.* Получены данные об активности омадацилина в отношении штаммов бактерий, устойчивых к другим тетрациклинам, метициллину, ванкомицину, эритромицину и ципрофлоксацину.

Цефалоспорины расширенного спектра и моноциклические β -лактамы активны против грамотрицательных патогенов, включая *P. aeruginosa*. В настоящее время оцениваются новые комбинации ингибиторов β -лактамаз с монобактамами в целях разработки новых противомикробных препаратов широкого спектра действия. На начальных этапах исследований находятся комбинации цефтаролина и азтреонама с авибактамом. Эти комбинации считаются антимикробными препаратами широкого спектра действия, включающими бактерии, вырабатывающие β -лактамазы классов A и C.

На первой фазе клинических испытаний находятся несколько новых молекул. Показано, что соединение BAL30072, которое представляет собой моносультфактам, активно против многих грамотрицательных бактерий, в том числе продуцирующих металлобеталактамазы и КРС, и обладает синергическим эффектом с карбапенемами. Еще два препарата (S-649266 и S200), находящихся на ранних стадиях изучения, обладают активностью против грамотрицательных бактерий, продуцирующих БЛРС и карбапенемазы.

Изучается активность комбинаций имипенема и меропенема с новыми ингибиторами, такими как МК-7655 и RPX7009, соответственно в отношении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями и *Pseudomonas spp.* AIC499 – еще одно соединение на доклинической стадии исследований, которое в сочетании с ингибитором β -лактамазы показало хорошую активность против грамотрицательных бактерий, включая множественно резистентные штаммы *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

Карбаванс – комбинация биапенема и нового ингибитора сериновых β -лактамаз RPX7009. Биапенем представляет собой

карбапенем с широким спектром активности против грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Этот препарат более стабилен к гидролизу бактериальными ферментами, чем имипенем или меропенем. Биापенем был одобрен для клинического применения в Японии в 2001 г. Ингибитор RPX7009 не обладает самостоятельной антимикробной активностью, но способствует дозозависимому потенцированию биапенема в отношении энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы. К таким энтеробактериям относятся KPC, фермент *Serratia marcescens/Serratia marcescens enzyme* (SME), имипенем-гидролиз-лактамаза/*imipenem-hydrolyzing-lactamase* (IMI). В отношении штаммов, продуцирующих AmpC- β -лактамазы, эффект был менее выражен. RPX7009 не влиял на МИК биапенема для изолятов с металlobеталактамазами (*Pseudomonas*, резистентная к имипенему/*imipenem-resistant Pseudomonas* – IMP, металло- β -лактамаза из Нью-Дели/*New Delhi metallo-beta-lactamase* – NDM, металло- β -лактамаза интегронкодированная из Вероны/*Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase* – VIM) или OXA-48- β -лактамазами; однако большинство изолятов с этими ферментами были менее устойчивы к биапенему, чем к имипенему или эртапенему.

Насколько новые препараты будут эффективны в лечении инфекций, вызванных штаммами грамотрицательных бактерий, устойчивыми к карбапенемам, покажут проводимые клинические исследования.

7

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИБИОТИКОВ

Полностью безопасных лекарств не бывает. В данной главе мы попытаемся суммировать и дополнить рассеянные по тексту упоминания о типичных проблемах после приема наиболее распространенных противомикробных средств. Аллергические реакции или кратковременные отклонения почечных показателей или печеночных ферментов, как правило, встречаются при приеме любого лекарства. Поэтому они больше упоминаться не будут.

Но есть один важный момент, специфичный для антибиотиков. Для них характерны нежелательные явления, которые неотделимы от лечебного действия. Это нарушения микроэкологии человека. То, что называется дисбактериозом, дисбиозом, суперинфекцией. Ведь не существует полностью селективных препаратов. Так, бензилпенициллин влияет практически только на стрептококки. Однако если лечить им ангину, вызванную гемолитическими стрептококками, будут уничтожаться и другие микробы этой группы, составляющие нормальную микрофлору зева.

Что уж тогда говорить про антибиотики более широкого спектра. Все зависит от того, насколько часто возникает дисбиоз. Расстройства ЖКТ при аккуратной регистрации на фоне использования цефалоспоринов I и II поколения или новых

макролидов возникают примерно в 5% случаев. А для ампициллина (амоксициллина) и ко-амоксиклава приводят цифру, превышающую 20%. Поэтому первые препараты условно считаются безопасными, а вторые — нет. Хотя конкретному больному все равно, что вызвало понос — цефалоспорин или ампициллин²².

Бета-лактамы. Они традиционно считаются одной из наиболее безопасных групп антибиотиков, потому что у человека нет той клеточной стенки, синтез которой они ингибируют у микробов. Тем не менее в клинической практике при назначении этих препаратов приходится встречаться с реальными нежелательными эффектами.

Для ампициллина и амоксициллина (и их комбинаций с клавулановой кислотой или другими ингибиторами β-лактамаз), особенно при приеме *per os*, типичны выраженные расстройства ЖКТ. Причиной считается высокая активность против энтерококков и анаэробов, т.е. нормальной микрофлоры кишечника.

Цефалоспорины I–III поколения в целом высокостойкие средства. Но в аннотации некоторых из них, цефамандола и цефоперазона, указано такое нежелательное явление, как угнетение синтеза витамина K. Поэтому эти антибиотики могут вызывать повышенную кровоточивость у резко ослабленных и кахектичных больных. Правда, хотя эти препараты достаточно давно продаются в России, авторам неизвестны эпизоды возникновения такой проблемы. Вместе с тем не следует назначать цефамандол и цефоперазон у больных с риском синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Безопасность собственно молекул цефалоспорина IV поколения цефепима (Максипима), как и карбапенемов, также достаточно велика.

Основные проблемы при применении цефалоспоринов расширенного спектра и карбапенемов связаны с суперинфекцией. Это типично для тяжелых больных (например, с политравмой), которые вынуждены получать длительные курсы антибиотико-

²² Кстати, клиническим проявлением дисбиоза не всегда бывает жидкий стул. Бывает наоборот — если в результате антибиотикотерапии сдвиги в микроэкологии привели к доминированию стафилококков или гемолизующих энтеробактерий, то пациент пожалуется на запоры. Отдельной проблемой представляется формирование на слизистых резервуара устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, который не проявляется клинически.

терапии. Так, грамотрицательные возбудители сменяются грамположительными энтерококками и оксациллинрезистентными стафилококками. При лечении карбапенемами это происходит часто. После назначения цефуроксима, цефотаксима, цефтриаксона, цефоперазона также может быть суперинфекция синегнойной палочкой и ее родственниками (особенно у больных на ИВЛ). Причина в том, что неферментирующие грамотрицательные бактерии не входят в спектр этих цефалоспоринов. Бывает и грибковая суперинфекция.

Аминогликозиды. Побочные эффекты аминогликозидов хорошо известны. Это нефротоксичность и нейротоксичность. Последняя включает поражения слуха, вестибулярного аппарата и потенцирование миорелаксирующего действия анестезии. Реально оценить частоту токсических нарушений в клинике не представляется возможным. Все зависит от дизайна исследования, попросту от того, что и как регистрируют. В одной публикации сообщают, что нефротоксическое действие гентамицина проявляется в 8% случаев, а тобрамицина – в 4%. В другой статье указывают 20% для гентамицина и 10% для тобрамицина. По амикацину данные также очень противоречивы. Условно можно принять, что наиболее безопасны нетилмицин и тобрамицин, гентамицин и амикацин примерно равны, а стрептомицин и канамицин лучше вообще не использовать вне специализированных физиатрических учреждений.

В зарубежных клиниках для повышения безопасности применения аминогликозидов (и некоторых других лекарств) проводят мониторинг их концентрации в крови. В России по понятным экономическим обстоятельствам этого не делается. Но существуют и дешевые способы уменьшить риск токсического действия. Однократное введение суточной дозы, согласно ряду серьезных публикаций, позволяет отказаться от мониторинга без потери безопасности. Другая возможность – пытаться не назначать аминогликозиды более 7 дней. И третья – избегать их сочетания с некоторыми препаратами, в частности с рядом диуретиков (дихлотиазид, этакриновая кислота) и ванкомицином.

Расхожее утверждение – высокая нефротоксичность при сочетании аминогликозидов и цефалоспоринов. Это было продемонстрировано для цефалоридина (Цепорина), который

давно снят с производства. С тех пор во множестве исследований с другими цефалоспоридами доказано, что токсичность комбинации не превышает таковую для аминогликозида отдельно. На практике эти две группы антибиотиков широко используются вместе. Часто при лечении тяжелых больных у врача нет другого выбора, а у больного — способа выжить (*п. 5.1: Аминогликозиды*).

Фторхинолоны. Типичным побочным эффектом этих препаратов является фотодерматит. После внедрения «респираторных» фторхинолонов для лечения внебольничных инфекций нижних дыхательных путей на западных рынках эта проблема встала очень остро. Что касается нашей страны, где в основном используют ципрофлоксацин, ситуация с фотодерматитом вообще не должна была бы возникать. Представим себе, что больной с сепсисом пошел загорать и у него развился зуд. *Ах, у больного нет сепсиса? А зачем тогда назначать фторхинолон? Бронхит лечите макролидом или β -лактамом* (*п. 5.2: Фторхинолоны*).

Другое нежелательное явление при использовании данных средств — нарушение формирования скелета. Это было показано у целого ряда млекопитающих, и последние, на ком остановились исследователи, — молодые собаки. На детях эксперименты, естественно, уже не ставили по этическим соображениям. Поэтому некоторые радикальные специалисты утверждают, что у людей артротоксичность недоказана и призывают к использованию фторхинолонов в педиатрии. Врач, который поддастся таким веяниям, весьма уязвим с точки зрения юристов, так как во всех инструкциях и аннотациях запрещено назначение фторхинолонов детям. Более того, в аннотации к одному из новых, «респираторных» фторхинолонов указано, что у взрослых отмечались случаи разрыва ахиллова сухожилия всего через несколько дней от начала терапии, что уж тогда говорить о детях.

Наша позиция следующая: ребенку мы фторхинолон назначать не будем. Пока есть альтернативные антибиотики. К сожалению, иногда у реанимационных больных патогены сохраняют чувствительность только к ципрофлоксацину. Иной возможности спасти жизнь не остается. При этом надо понимать, что единичный случай использования таких препаратов в детской

реанимации без отслеживания долговременных последствий никак не доказывает безопасность фторхинолонов у детей.

Еще один нежелательный эффект фторхинолонов — замедление проводимости в сердце, что выражается удлинением интервала $Q-T$. Для разных препаратов выраженность данного эффекта варьирует. В любом случае у больных с нарушением проводимости или на фоне препаратов, которые угнетают ее (например, β -блокаторы), фторхинолоны без крайней необходимости лучше не назначать.

Гликопептиды. За ванкомицином традиционно числится три группы нежелательных эффектов: это сосудистые реакции, нефротоксичность и ототоксичность. При исследовании лекарства выяснилось, что оно состоит из двух фракций: ванкомицина А и ванкомицина В. Вторая из них есть собственно антибиотик, первая вызывает побочные эффекты. С этим и связано требование фармакопеей стран Европейского сообщества по составу фракций: ванкомицина В должно быть не менее 92% (см. п. 5.3: *Гликопептиды*).

Для современных высокоочищенных форм ванкомицина ото- и нефротоксичность трактуется не столь однозначно. Накопились данные, что большинство нежелательных явлений регистрируется у пациентов с уже имеющимися нарушениями функций слуха и почек либо при совместном назначении препаратов, отрицательно влияющих на указанные органы. Одна из наиболее «тяжелых» комбинаций — ванкомицин с аминогликозидом. Есть публикации, что нефротоксическое действие этого сочетания возникает примерно у 40% больных. К сожалению, при бактериальном эндокардите, вызванном VRE, у врачей практически нет иного выбора.

Вне опасных комбинаций нефротоксичность высокоочищенных форм антибиотика определить сложно. В качестве иллюстрации укажем работу, в которой был обнаружен парадоксальный факт [Белобородова И.В., 1997]: показатели функции почек в ходе лечения ванкомицином улучшаются. Если задуматься, то иначе и быть не может: в результате эффективной терапии после устранения бактериальных токсинов происходит восстановление тканей.

От сосудистых реакций ванкомицина полностью избавиться не удается. Хотя в результате хорошей очистки препарата их

частота снижается примерно с 20 до 5%. Одно из объяснений этих осложнений: под влиянием фракции А происходит выброс гистамина. Не следует путать это с аллергией, антитела здесь не вырабатываются. Для уменьшения риска достаточно вводить антибиотик (высокоочищенную форму) медленно согласно инструкции, т.е. не менее 1 ч в максимально разведенном виде. Считается, что тогда гистамин, попавший в кровеносное русло, успеет разрушиться.

Более того, есть опыт, в том числе у авторов, терапии ванкомицином даже при первоначальном развитии сосудистых реакций. Если она возникла 1 раз, то вовсе не обязательно, что сосудистая реакция повторится, особенно при соблюдении режима дозирования. Повторяем, что это не аллергия. Под прикрытием антигистаминных средств курс лечения спокойно доводят до конца.

Макролиды. Особенность классического эритромицина заключается в том, что он вызывает расстройства ЖКТ. Некоторые дотошные исследователи иногда приводят цифру, превышающую 20%. Однако это не дисбиоз, который столь характерен для ампициллина или амоксициллина с клавулановой кислотой.

Дело в том что метаболиты эритромицина стимулируют мотилиновые рецепторы, повышающие тонус и моторику ЖКТ. В результате на фоне достаточно интактной микрофлоры может развиваться понос. Также известны факты, когда из-за спазмов имитация «острого живота» была настолько полной, что хирурги шли на операцию. Для новых макролидов (Сумамед, Рулид) частота нарушений ЖКТ находится в пределах 5%. Это связано с тем, что их метаболиты отличаются от метаболитов эритромицина. В целом современные макролиды считаются одними из наиболее безопасных антибиотиков.

8

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Ограничения классических принципов рациональной антибиотикотерапии. Существуют классические принципы рациональной антибиотикотерапии. Возбудитель должен быть чувствителен к антибиотику. Антибиотик должен создавать терапевтические концентрации в очаге инфекции. Нельзя комбинировать бактерицидные и бактериостатические антибиотики. Нельзя совместно использовать антибиотики со сходными побочными эффектами. Антибиотик необходимо назначать в соответствии с антибиотикограммой.

Давайте рассмотрим крупозную пневмонию. В соответствии с принципами рациональной антибиотикотерапии ее можно лечить бензилпенициллином. Если ее лечить Меронемом, то принципами тоже никто не поступится, ведь *S. pneumoniae* входит в спектр антимикробной активности обоих лекарств. Резистентности пневмококков к β -лактамам в России почти нет. И тот и другой препарат создают достаточные концентрации в легочной ткани. Побочные эффекты собственно молекул бензилпенициллина и меропенема невелики. Для лечения крупозной пневмонии ни один, ни другой антибиотик ни с чем комбинировать не надо.

С позиции соблюдения принципов рациональной антибиотикотерапии назначение обоих препаратов будет абсолютно

корректным. С точки зрения практического лечебного процесса неправильно все.

Во-первых, бензилпенициллин активен только против пневмококков. А классическая картина пневмококковой крупозной пневмонии сегодня встречается редко. Поэтому по клиническим признакам в большинстве своем нельзя оценить, кто возбудитель — пневмококк, гемофильная палочка, микоплазма или другие микробы. В принципах рациональной антибиотикотерапии ничего не сказано, откуда узнать возбудителя.

Во-вторых, антибиотикограмма для мокроты (если есть хорошая лаборатория) строго в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 приходит на 4–5-е сутки²³. Тем не менее помогать больному надо немедленно, и врач назначает лечение эмпирически, не зная ни патогена, ни его чувствительности. Такое нарушение принципа о «лечении в соответствии с антибиотикограммой» происходит с каждым вновь поступившим больным.

В-третьих, никто карбапенемы при простой пневмонии назначать не станет, потому что дорого. В классических принципах рациональной антибиотикотерапии о деньгах ничего не сказано.

В-четвертых, при крупозной пневмонии карбапенем не только неоправданно увеличивает стоимость лечения, но и может спровоцировать суперинфекцию устойчивой микрофлорой. Предотвращение устойчивости патогенов в принципах рациональной антибиотикотерапии в качестве одного из ключевых параметров не фигурирует.

Получается, что традиционные принципы не предназначены для выбора антибиотиков в практическом здравоохранении. Поэтому в данной главе описан общий алгоритм выбора препаратов, который авторы используют повседневно у постели больного. Он же применен и для построения алгоритмов антибиотикотерапии конкретных заболеваний в *III части* книги.

²³ Иногда утверждают, что пневмококк можно увидеть при микроскопии. Один из авторов — заведующая лабораторией клинической микробиологии и антибактериальной терапии, так вот она действительно регулярно видит в мазке грамположительные диплококки. Однако это ни о чем не свидетельствует. Часто при дальнейшей идентификации пневмококки не выявляются. Бывает и наоборот — в мазке диплококков нет, а при полноценном посеве пневмококки определяются.

Перед этим напомним критерии эффективности антибиотикотерапии, которые обсуждались в гл. 2 и которые частично перекликаются с традиционными принципами. Эти критерии накладывают ограничения, в рамках которых могут быть приняты положения:

- антибиотики должны уничтожить микроб;
- лечение должно быть безопасно;
- лечение должно быть экономично;
- необходимо предотвращать устойчивость микробов.

Алгоритм назначения антибиотиков. Алгоритм назначения антибиотиков представляет собой ряд шагов, позволяющих из тысяч зарегистрированных противомикробных средств выбрать 1–2, удовлетворяющих критериям эффективности. Этот процесс напоминает работу воронки или сита, через которые проскакивает только нужный минимум препаратов.

Мы сразу хотим предупредить, что на бумаге алгоритм выглядит очень громоздким. На самом деле, при небольшой практике вся эта цепочка размышлений прокручивается в уме быстро и почти автоматически. Естественно, некоторые этапы назначения антибиотиков происходят не в мыслях, а требуют реального взаимодействия между несколькими людьми, например между врачом и пациентом, или медсестрой, или заведующим аптекой больницы.

Шаг 1. Составление перечня наиболее вероятных возбудителей. Речь не идет об идентификации патогена и определении его чувствительности. Даже хорошей лаборатории для этого нужно несколько дней. На данном этапе только выдвигается гипотеза, какие бактерии могли вызвать заболевание у конкретного пациента. Как это сделать, подробно описано в следующей главе.

Шаг 2. Составление списка антибиотиков, активных против возбудителей, попавших под подозрение на первом этапе. К каким противомикробным средствам обычно чувствительны те или иные микробы и против каких патогенов можно назначать те или иные препараты, уже рассматривалось в гл. 4, 5, 7–9.

Шаг 3. У антибиотиков, активных против вероятных возбудителей, оценивают способность создавать терапевтические концентрации в очаге инфекции. Не все препараты проникают в органы, защищенные гистогематическими барьерами (мозг,

внутриглазная сфера, яички). Макролидами нельзя лечить инфекции мочевыводящих путей, так как они не выводятся с мочой (и неактивны против энтеробактерий, поэтому должны быть отсеяны еще на первом шаге). Кроме того, все антибиотики очень плохо проникают в инкапсулированный очаг инфекции, и в подобных случаях без хирургического вмешательства малоэффективны.

Шаг 4. Из списка антибиотиков, составленного на втором и третьем шагах, выбирают препараты, отвечающие требованиям по безопасности.

Шаг 5. Среди препаратов, подходящих по эффективности и безопасности, предпочтение отдают средствам с более узким противомикробным спектром. Это снижает риск устойчивости патогенов.

Шаг 6. Из оставшихся антибиотиков выбирают самый дешевый.

Шаг 7. Обеспечить наличие нужного препарата. Если предыдущие и последующие шаги касаются медицинских вопросов, то здесь нередко возникают организационные проблемы. Все размышления о рациональной антибиотикотерапии могут заменяться назначением тех лекарств, которые закуплены заведующим аптекой больницы, или есть в списке льготных рецептов, или устраивают пациента по цене. Поэтому если врач не прилагает усилия по убеждению людей, от которых зависит наличие требуемых препаратов, то все описанные ранее шаги не нужны.

Шаг 8. Гарантировать введение нужного антибиотика больному. Самый простой способ добиться этого — парентеральное введение добросовестной медсестрой. Правда, не все медсестры добросовестны, особенно ночью, когда спать хочется. Поэтому лучше использовать препараты, эффективные при одно- или двукратном введении. Вместе с тем парентеральный путь введения дороже приема внутрь, чреват постинъекционными осложнениями и некомфортен для пациентов. Такие проблемы можно обойти, если существуют пероральные антибиотики, удовлетворяющие предыдущим требованиям. Многие больные вполне способны аккуратно принимать таблетки, особенно 1 или 2 раза в день.

Шаг 9. Определить эффективность антибиотикотерапии. В девятой главе (п. 9.2) будет обсуждаться «правило 3 дней».

Его суть в том, чтобы на 2–3-и сутки подойти к пациенту и посмотреть, есть ли положительная динамика. Например, можно оценить, как себя ведет температурная кривая.

Шаг 10. Продолжить терапию или при необходимости скорректировать ее. Если на предыдущем шаге выявлена положительная динамика, то лечение продолжается. А если нет, то антибиотики надо менять. Иногда приходится пересмотреть всю тактику ведения больных, включая уточнение диагноза (*п. 9.3*).

Если нужно выбрать новый препарат, следует вернуться на *Шаг 1* и вновь составить список микробов, находящихся под подозрением. К этому времени могут подоспеть микробиологические результаты. Они помогут, если лаборатория сумела идентифицировать возбудителей и есть доверие к качеству анализов. Однако даже хорошая лаборатория далеко не всегда может выделить патогенов и тогда составление перечня вероятных возбудителей вновь проходит умозрительно. Затем повторяются все остальные шаги, с первого по десятый. То есть алгоритм выбора антибиотиков работает в виде замкнутого цикла, до тех пор пока сохраняется необходимость в назначении противомикробных средств.

9

ПРЕДПОЛОЖЕНИЕ О ВЕРОЯТНОМ ВОЗБУДИТЕЛЕ

Как описано в предыдущей главе, алгоритм назначения антибиотика начинается с составления перечня вероятных возбудителей. Напомним, что микробиологической поддержки к этому времени еще нет, а часто и не будет. Это самый трудный этап, и аккуратно сделать даже минимально приемлемое предсказание непросто.

Причина в том, что бактерий много и они различные при разных заболеваниях у неодинаковых групп пациентов. Более того, даже при одной и той же патологии у похожих больных набор и чувствительность возбудителей зависят от того, назначались уже антибиотики или нет. Поэтому мы рассмотрим по отдельности, как предсказать возбудителей у больных, не получавших антибиотики, и как предсказать при неэффективности ранее назначенного препарата.

Сразу хотим предупредить, что читателю необязательно разбираться в материале данной главы. Ведь здесь описан *процесс* формирования списка вероятных патогенов, а *результат*, т.е. сам список, еще раз повторен во *II части* книги применительно к каждой патологии. Там каждый алгоритм начинается с перечисления микробов, которых обычно надо уничтожить при обсуждаемой болезни. Можно вообще не думать о возбудителях и сразу посмотреть в таблице рекомендуемые антибиотики.

Однако авторы не считают, что они в состоянии дать советы на все случаи жизни. Поэтому те читатели, которые хотят самостоятельно подбирать антибиотики или составлять алгоритмы, могут ознакомиться с описанным в этой главе подходом и затем работать с учетом особенностей своей практики.

9.1. ПРЕДСКАЗАНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ АНТИБИОТИКИ

У больных, не получавших противомикробную терапию, нет особых причин ожидать устойчивых возбудителей. Если вернуться к классификации патогенов по чувствительности к антибиотикам из *гл. 8*, то список подозреваемых в большинстве случаев²⁴ ограничится микроорганизмами, которые указаны на *рис. 2* слева.

Достаточно часто перечень возможных возбудителей можно сделать еще более коротким. Для этого следует обратить внимание на локализацию очага инфекции и особенности клинической картины. Также помогают знания о предпочтениях микробов к среде обитания. Рассмотрим каждую из подсказок по отдельности.

Локализация очага инфекции и нормальные обитатели экониш организма. Часто микроорганизмы — нормальные обитатели организма человека — вызывают инфекционно-воспалительный процесс там, где они живут. Это обстоятельство помогает предсказать возбудителя. Так, инфекции мягких тканей будут вызывать микробы, которые обычно живут на коже. При перитоните в брюшную полость выходят обитатели просвета кишечника. При внебольничных инфекциях дыхательных путей чаще всего обнаруживают бактерии, встречающиеся в носоглотке здоровых людей.

Инфекции мягких тканей вне области промежности. На кожных покровах человека живут стафилококки и стрептококки. Первые из них (а именно, золотистые) вызывают панариции, фурункулез, флегмоны и абсцессы мягких тканей. Вторые (если точно, *S. pyogenes*) являются возбудителями рожистого воспаления.

²⁴ Правда, есть немногие исключения. Так, синегнойная палочка и коагулазонегативные стафилококки достаточно устойчивы и поэтому фигурируют в правой части *рис. 2*. Однако они также бывают у пациентов, не получавших антибиотики, и поэтому рассмотрены и в этом, и в следующем разделе.

Остеомиелиты и гнойные артриты. При распространении инфекции с мягких тканей на суставы и кости возникают гнойные артриты и остеомиелиты. Ведущим возбудителем в этих случаях остаются стафилококки.

Инфекции мягких тканей в промежностной области. На коже живут стафилококки, а в кишечнике энтеробактерии, например кишечная палочка, энтерококки, и анаэробы. Поэтому в инфекционном процессе в аноректальной и прилегающих областях участвуют преимущественно обитатели кишечника, но нельзя исключить и стафилококки. Это типичный набор патогенов при параректальном абсцессе и при бартолините.

Абдоминальная инфекция. При воспалении проницаемость кишечной стенки резко возрастает, даже если ее механическая целостность не нарушена. Поэтому нормальная микрофлора кишечника выходит в брюшную полость независимо от первоначальной причины перитонита. В результате патогенами будут энтерококки, энтеробактерии, включая кишечную палочку, протей и клебсиеллы, и анаэробы.

Инфекции мочевыводящих путей. Мочевыводящие пути открываются в промежностную область. Это легко позволяет объяснить тот факт, что при циститах и пиелонефритах чаще всего выделяют те же энтерококки и энтеробактерии, которые вызывают и перитониты, и параректальные абсцессы. То есть врачу вновь приходится иметь дело с обитателями кишечника. Стафилококки редко вызывают уроинфекцию, но они регулярно встречаются в моче в низких концентрациях, куда попадают с кожи промежности (особенно если больной плохо подмывался перед сбором анализа).

Инфекции дыхательных путей. В состав нормальной микрофлоры зева и носоглотки входят стрептококки, гемофилы, пейсерии, стафилококки. Нетрудно предсказать, что эти же патогены будут встречаться при инфекциях дыхательных путей. Так, *Streptococcus pneumoniae* — самый частый возбудитель при бронхитах, пневмониях, острых отитах и синуситах. Другая разновидность стрептококков, β -гемолитические, вызывают ангины. И гемофилы, и родственники пейсерий моракселлы, и стафилококки также широко распространены при тех же отитах, синуситах, бронхитах и пневмониях.

Предпочтения микробов к среде обитания. В ряде случаев предсказать возбудителей у больных, не получавших антибактериальную терапию, помогают особенности биохимии микробов и соответственно их предпочтения к определенным условиям окружающей среды.

Синегнойная палочка. Как описывалось в гл. 1, этот возбудитель любит влагу и кислород, поэтому он часто встречается на мокнущих раневых поверхностях, например при ожогах и влажных трофических язвах, на мочевых катетерах и трахеостомах. Синегнойная палочка может вызвать поражение роговицы глаза. Те же условия, т.е. влага и кислород, встречаются вокруг водопроводных кранов и раковин, в банках с мочой и фурацилином.

Анаэробы. Из названия группы микроорганизмов следует, что они достаточно комфортно чувствуют себя без кислорода. В ряде областей организма, например в кишечнике или средостении, даже в норме мало кислорода, поэтому анаэробы играют существенную роль при абдоминальном сепсисе и медиастините. Анаэробы встречаются в инкапсулированных очагах инфекции, например в абсцессах легких и мягких тканей, абдоминальных абсцессах, в эмпиеме плевры. При этих состояниях нарушено кровоснабжение и как следствие поступление кислорода.

Коагулазаотрицательные стафилококки. В гл. 1 при обсуждении эпидермального стафилококка и его родственников указывалось, что данные микробы любят полимеры. Этим они отличаются от золотистого и других коагулазоположительных стафилококков. Поэтому при бактериальном эндокардите протезированного клапана сердца, «уплотнении в области эндопротеза сосуда» или «покраснении кожи вокруг подключичного катетера» инфекция чаще всего вызвана коагулазаотрицательными стафилококками.

Особенности клинической картины. В главе 1 для некоторых микроорганизмов описывались достаточно характерные проявления инфекционно-воспалительного процесса. Также обсуждалось, что сам факт определенного заболевания, или особенности клинической картины, или сопутствующая патология также иногда позволяют заподозрить вполне конкретных возбудителей. В этом разделе мы суммируем ряд таких подсказок.

Острые очаги деструкции различной локализации. Острые²⁵ очаги деструкции любой локализации, от панариция до абсцесса легких, характерны для стафилококков.

Деструкция в легких у пожилых, ослабленных пациентов. Если с деструктивной пневмонией после переохлаждения поступает алкоголик, то, кроме стафилококков, под подозрением также должна быть клебсиелла.

Раневая поверхность под некротической массой. В самой некротической массе, например под гноящимся ожоговым струпом или вокруг огнестрельной раны, чаще всего обнаружить патогенных микроорганизмов не удастся. Там обычно только умершие лейкоциты. А вот на границе некроза и живой ткани чаще всего будут ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, от стафилококков и протей до синегнойной палочки.

Сахарный диабет или избыточная масса тела. Инфекционно-воспалительный процесс у больных сахарным диабетом или просто на фоне избыточной массы тела часто вызван стафилококками. Или же такие больные относятся в группу риска по стафилококковой инфекции.

В качестве примера рассмотрим самую банальную операцию по поводу неосложненного аппендицита. Если ее выполнять у здорового (во всех остальных отношениях) крепкого мужчины, то антибиотикопрофилактику часто не делают без каких-либо отрицательных последствий. Если же оперировать аппендицит на фоне избыточной массы тела и не назначить антистафилококковые препараты с хорошей концентрацией в пропитанных кровью тканях наподобие цефазолина²⁶, то достаточно высок риск стафилококкового нагноения раны²⁷.

²⁵ Очаги деструкции разной локализации бывают и при туберкулезе, но они имеют свои особенности. Так же при туберкулезе и стафилококковой деструкции по-другому ведет себя температура, о чем написано чуть ниже.

²⁶ Оксациллин — антистафилококковый антибиотик, однако тканевые концентрации у него низкие.

²⁷ Правда, чтобы не сообщать в санэпидемстанцию (СЭС) и не ухудшать отчетность отделения, раневую инфекцию маскируют стилистическими оборотами вроде «заживление раны вторичным натяжением», «раневой инфильтрат», «уплотнение в области послеоперационного шва» и др.

Стафилококковая инфекция бывает и в отделениях терапевтического профиля. Чаще всего она развивается именно у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Так, тучный больной поступает с обычной вроде бы внебольничной пневмонией, его лечат ампициллином с гентамицином, что опять вроде бы правильно, а затем пневмония становится деструктивной. Поэтому таких пациентов лучше сразу отнести в группу риска по стафилококкам и начинать терапию не с ампициллина, который разрушается всеми β -лактамазами, а с цефазолина или, по крайней мере, с оксациллина.

Бактериальный эндокардит трехстворчатого клапана сердца. В подавляющем большинстве случаев он развивается у наркоманов и вызван *S. aureus*. Это связано с тем, что при внутривенных инъекциях наркотика без соблюдения правил асептики стафилококки с кожи в первую очередь попадают на трехстворчатый клапан.

Бактериальный эндокардит протезированного клапана сердца и другие полимерассоциированные инфекции. В предыдущем разделе мы отмечали, что эти процессы в основном вызваны коагулазаотрицательными стафилококками, в частности *S. epidermidis*, которые обладают высоким сродством к полимерам.

Гектическая лихорадка. Очень часто суточный разброс температуры в несколько градусов бывает при стафилококковых очагах инфекции. Артериальное давление при стафилококковой интоксикации остается достаточно стабильным. При малярии разброс температуры тоже очень большой, но его цикл занимает несколько суток.

Высокая, но относительно ровная температура и резкое падение артериального давления. Скорее всего, у пациента инфекционный шок, вызванный эндотоксином грамотрицательных бактерий. Больные нередко погибают в течение нескольких часов или первых суток. Антибиотикотерапия уже не успевает помочь, точно так же не всегда срабатывают реанимационные мероприятия.

Высокая длительная относительно ровная температура при стабильном артериальном давлении на фоне интенсивной предшествующей антибиотикотерапии. Это, скорее всего, не стафилококковая интоксикация, так как гектической лихорадки нет. И не грамотрицательный сепсис, так как артериальное давление

стабильное. Если больной уже получал грамотную антибактериальную терапию, направленную против традиционных возбудителей, то можно подозревать и грибковое поражение, и туберкулез, и онкологию. Если при этом еще и отсутствует явный очаг инфекции, то в список подозреваемой патологии можно добавить и коллагенозы, и СПИД. Более детально вопросы дифференциальной диагностики обсуждаются в п. 9.3.

9.2. ПРЕДСКАЗАНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ АНТИБИОТИКИ

Сдвиги в микрофлоре при лечении антибиотиками.

Подсказки о типичных возбудителях, перечисленные ранее, помогают выбрать противомикробное средство у пациента, который еще не получал антибиотики. Однако даже при абсолютно корректном назначении препарата, активного против наиболее вероятных патогенов, гарантировать излечение нельзя:

- заболевания могут вызвать более редкие для данной патологии бактерии;
- как следует из табл. 3–5 гл. 4, при терапии антибиотиками нередко меняется чувствительность микрофлоры и еще чаще ее состав.

В обоих случаях ход болезни будут определять микробы с чувствительностью, которая не учитывалась при выборе стартового препарата. Отсюда и возникает «правило 3 дней», согласно которому врач должен подойти к пациенту на 2–3-и сутки после назначения антибиотика и оценить эффективность лечения. Если при оценке выясняется, что первоначальная терапия неэффективна, ее надо менять.

Выбор другого антибиотика, как обсуждалось в предыдущей гл. 8, вновь начинают с составления перечня вероятных возбудителей. Но теперь знания о типичных обитателях разных участков организма, о предпочтениях микробов к среде обитания и об особенностях клинической картины уже могут не помочь. Дело в том что любой антибиотик устраняет чувствительные к нему бактерии. А дальнейшее течение болезни определяют другие микроорганизмы, против которых он неактивен. Соответственно чтобы предсказать возбудителей у пациента, безуспешно полу-

чавшего антибиотика, надо просто составить список из микробов, не попадающих в спектр ранее назначенного препарат.

В качестве примера на рис. 4 показано, какие возбудители могут обусловить дальнейшее течение инфекции после карбапенемов. Это оксациллинустойчивые стафилококки, многие штаммы энтерококков, штаммы энтеробактерий и синегнойной палочки (и других неферментирующих грамотрицательных бактерий, вырабатывающих хромосомные β -лактамазы или карбапенемазы или имеющих не- β -лактамазные механизмы устойчивости, продуценты металлозависимых β -лактамаз, а также грибы и внутриклеточные патогены). На практике после Тиенама или Меронема чаще всего имеют дело с грамположительной суперинфекцией, энтерококковой или стафилококковой. Бывают и грибы. Ниже перечислены пробелы в противомикробном спектре основных противомикробных средств.



Рис. 4. Пробелы в противомикробном спектре карбапенемов

Пробелы в спектре основных противомикробных средств.

Перед описанием пробелов в антимикробном спектре конкретных антибиотиков сразу хотим сделать несколько общих замечаний. Во-первых, ни один из обсуждаемых ниже препаратов не влияет на грибы. Отсюда возможна грибковая суперинфекция. Она маловероятна после бензилпенициллина или макролидов, но после карбапенемов или цефепима ее риск достаточно велик. Во-вторых, против внутриклеточных патогенов активны только макролиды, фторхинолоны и тетрациклины. Поэтому при назначении любых других препаратов в случае внебольничных пневмоний нельзя исключать атипичный характер инфекции.

И третье замечание общего характера. Естественно, все описанные ниже закономерности о сдвигах в составе микрофлоры справедливы, только если антибиотик действительно вводился, вводился в адекватных дозировках и был достаточно качественным. Последняя оговорка обусловлена тем, что авторы, к сожалению, имели негативный опыт с ампициллином и цефалоспорином одного из отечественных производителей. Нет смысла ожидать сдвигов микрофлоры после лечения цефотаксимом, если порошок во флаконе никогда им не был.

Бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин

Они активны только против стрептококков, включая пневмококки. Соответственно после их неудачного назначения может присутствовать практически любой патоген. С известной степенью вероятности можно исключить собственно стрептококки, да и то не всегда. Оговорка «не всегда» в отечественных условиях связана с тем, что бензилпенициллин может разрушаться β -лактамазами микробов, которые входят в состав нормальной микрофлоры, например стафилококками или энтеробактериями. Поэтому оставшихся концентраций антибиотика не хватит для подавления стрептококков. Если бы речь шла о США или Южной Европе, то «не всегда» надо было бы отнести на счет пенициллинустойчивых пневмококков.

Оксациллин

Практически аналогичен бензилпенициллину. Так, после него могут быть любые бактерии, от энтерококков до обычной кишечной или гемофильной палочки, не говоря про резистентную грамотрицательную микрофлору.

Единственное различие между оксациллином и бензилпенициллином — первый активен против обычных, оксациллин- (метициллин-) чувствительных стафилококков. Так что, если после него возникает стафилококковая инфекция, то, по определению, вызванная оксациллинустойчивыми штаммами. Тогда уже надо назначать ванкомицин.

Незащищенные аминопенициллины

Ампициллин и амоксициллин активны против стрептококков, некоторых штаммов энтерококков, в основном *Enterococcus faecalis*, и не продуцирующих β -лактамазы штаммов гемофил, стафилококков и энтеробактерий. Правда, свыше 90% стафилококков, от 30 до 80% разных энтеробактерий и около 20% гемофильных палочек вырабатывают β -лактамазы.

Поэтому после неэффективной терапии ампициллином можно исключить только стрептококки, включая пневмококки, и не продуцирующие β -лактамазы грамотрицательные бактерии. Все остальные микробы, от оксациллинчувствительных стафилококков до энтеробактерий и синегнойной палочки с другими неферментирующими грамотрицательными бактериями, вполне вероятны. Иногда встречаются и полирезистентные штаммы энтерококков, особенно *Enterococcus faecium*.

Защищенные аминопенициллины

Ко-амоксиклав и другие защищенные аминопенициллины не влияют на оксациллинустойчивые стафилококки, большинство штаммов *Enterococcus faecium*, энтеробактерии, продуцирующие хромосомные β -лактамазы, и неферментирующие грамотрицательные бактерии вроде синегнойной палочки или ацинетобактера.

Цефалоспорины I поколения

Цефазолин, цефалексин, цефадроксил устраняют стрептококки и оксациллинчувствительные стафилококки. Формально они активны также против некоторых видов грамотрицательной микрофлоры, например кишечной палочки, но только, если нет продукции β -лактамаз. Однако это бывает нечасто, и в п. 4.1, посвященном признакам устойчивости к β -лактамам, уже упоминалось, что если грамотрицательные бактерии устойчивы к ампициллину, то и цефалоспорины I поколения тоже будут неэффективны.

Соответственно после неэффективной терапии цефалоспорины I поколения инфекция может продолжаться из-за оксациллинустойчивых стафилококков, энтерококков и грамотрицательных бактерий, от гемофильной и кишечной палочек до неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Цефалоспорины II, III поколения

Эти антибиотики активны против стрептококков и оксациллинчувствительных стафилококков (по крайней мере, те цефалоспорины, которые используют в России), гемофильных палочек и моракселл и тех энтеробактерий, которые не вырабатывают хромосомные β -лактамазы и ESBLs.

Понятно, что при неэффективности цефалоспоринов II или III поколения возбудителями могут быть оксациллинустойчивые стафилококки, энтерококки, синегнойная палочка и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии. Можно подозревать энтеробактерии (вроде клебсиеллы, кишечной палочки, протей и др.), но только те из них, которые продуцируют либо хромосомные β -лактамазы, либо ESBLs. Отсюда цефотаксим (Клафоран) на цефтриаксон (Роцефин) менять бесполезно.

Цефтазидим

При описании цефтазидима указывалось, что он шире по спектру цефалоспоринов II и III поколения по двум параметрам. Во-первых, цефтазидим устойчив к одной из разновидностей β -лактамаз, разрушающей другие цефалоспорины с I по III поколение, а именно, к цефуросксимазе. Во-вторых, он активен против синегнойной палочки, как минимум против части штаммов.

Однако эти нюансы без хорошей микробиологической поддержки учесть проблематично. Поэтому при неэффективности цефтазидима следует ожидать тот же перечень патогенов, что и после цефалоспоринов II и III поколения. Хотя он активен в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, ни синегнойную палочку, ни ацинетобактер исключать нельзя, так как среди них много штаммов, устойчивых к цефтазидиму.

Цефепим и карбапенемы

В типичном варианте после этих препаратов возникает грамположительная суперинфекция, вызванная или оксациллинустойчивыми стафилококками, или энтерококками. Реже встречаются грибы и некоторые штаммы энтеробактерий и не-

ферментирующих грамотрицательных бактерий. Устойчивость последних может зависеть от продукции β -лактамаз или от не- β -лактамазных механизмов. Например, *Burkholderia cepacia* и *Stenothrophomonas maltophilia* вырабатывают металлозависимые β -лактамазы, которые разрушают любые β -лактамные антибиотики.

Одно из потенциально значимых различий между карбапенемами и Максипимом в том, что первые препараты активны против энтеробактерий, продуцирующих ESBLs, а цефепим нет. И второе различие: в аннотациях к карбапенемам указана высокая анаэробная активность, а для цефепима нет. Тем не менее на практике мы не сталкивались с ситуациями, когда это имеет клиническое значение, потому что метронидазол при перитоните назначают всегда. В России он очень дешев, и уж если нашли деньги на карбапенемы или цефалоспорин IV поколения, то на метронидазоле обычно не экономят.

Ванкомицин

Ванкомицин в нашей стране активен практически против всех грамположительных патогенов. Если с его помощью не удастся справиться с соответствующей инфекцией, то, как правило, по двум причинам, не связанным с устойчивостью микробов.

Во-первых, бывает затруднено поступление антибиотика в очаг инфекции. В качестве примера можем указать инкапсулированные очаги деструкции и инфицированный тромб. Так, при бактериальном эндокардите одновременно бывают и инфицированные тромбы на клапанах, и очаги деструкции под эндокардом, где концентрации любого антибиотика невысоки. В результате лечение затяжное, и нередко необходима операция.

Во-вторых, неэффективность ванкомицина в ряде ситуаций связана с тем, что его назначают слишком поздно, и он просто не успевает помочь больному с полиорганной недостаточностью.

А несоответствующая инфекция, с которой ванкомицин никогда не справится, — это любая грамотрицательная микрофлора. Он неактивен даже против гемофильной или кишечной палочек, чувствительных к ампициллину. К сожалению, присутствие грамотрицательных возбудителей нельзя исключить, и когда заболевание с высокой вероятностью вызвано грамположительными микробами.

Давайте представим себе инфекцию, про которую заранее известно, что она грамположительная. Например, коагулазаотрицательные (скорее всего, эпидермальные) стафилококки вызвали полимерассоциированный сепсис. Ванкомицин в комплексе с другими грамотными мероприятиями как минимум существенно снизит риск вторичных очагов стафилококковой деструкции. Однако при тяжелой интоксикации нарушается проницаемость мембран, в том числе кишечной стенки и стенок сосудов. В результате любые микроорганизмы, в том числе грамотрицательные, могут оказаться в кровотоке и далее где угодно за пределами своих традиционных зон обитания.

Поэтому авторы практически не используют ванкомицин в качестве монотерапии и обычно добавляют к нему цефалоспорины III поколения, например цефотаксим или цефтриаксон. Иногда вместо цефалоспоринов назначают ципрофлоксацин. (Напоминаем, что хотя аминогликозиды действуют против грамотрицательных бактерий, крайне нежелательно сочетать их с ванкомицином из-за высокой нефротоксичности этой комбинации.)

В итоге следует учитывать не столько пробелы в антимикробном спектре самого ванкомицина, сколько пробелы комбинации. Если больной не отвечает на подобную сочетанную терапию, то большую часть грамположительной и относительно чувствительную грамотрицательную микрофлору можно вычеркнуть из списка подозреваемых.

Инфекционный процесс, как представлено на рис. 5, вызван или полирезистентными грамотрицательными бактериями, вроде неферментирующих грамотрицательных бактерий и продуцентов ESBLs, или грибами. А нередко речь идет о туберкулезе, онкологии и других подобных клинических ситуациях. Более детально эти вопросы обсуждаются в п. 9.3. В редких случаях для нашей страны, в крупных стационарах, где используется много ванкомицина, возможно появление единичных VRE и стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Такие факты требуют лабораторного подтверждения.

Гентамицин

Гентамицин неактивен против энтерококков, анаэробов и стрептококков, в том числе пневмококков, клинически малоэффективен против стафилококков. Кроме того, к гентамици-

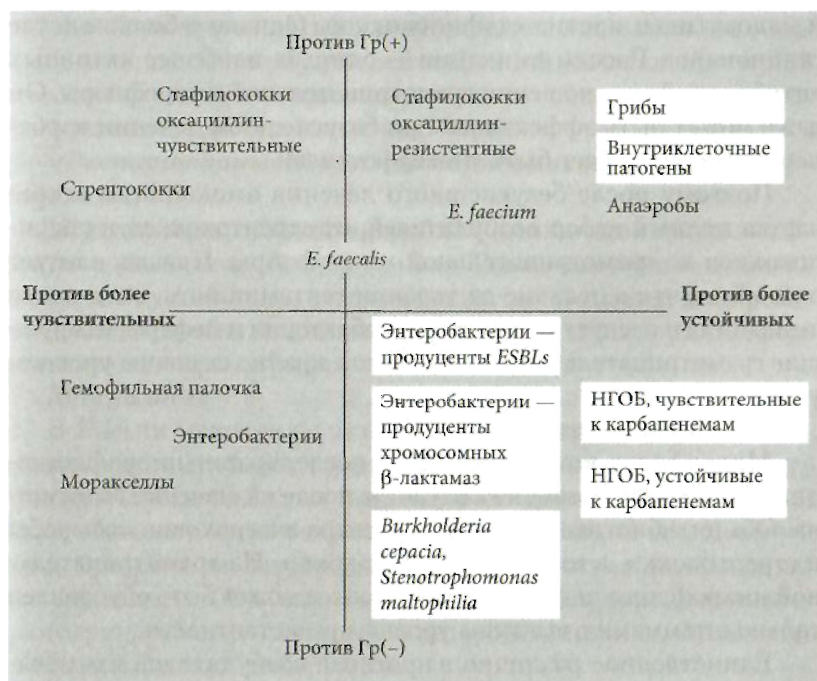


Рис. 5. Пробелы в спектре комбинации ванкомицина с цефалоспоридами II, III поколения

ну достаточно высокая устойчивость даже среди тех патогенов, которые входят в его противомикробный спектр (например, у кишечной палочки). Он также не создает достаточные концентрации в ряде органов и тканей, в частности в легких. В результате при неэффективности гентамицина можно ожидать любую микрофлору, от кишечной палочки, стрептококков и оксациллинчувствительных стафилококков до неферментирующих грамотрицательных бактерий. На практике гентамицин, как и ванкомицин, редко применяют в виде монотерапии, поэтому часто приходится учитывать не столько пробелы в спектре этого аминогликозида, сколько пробелы в спектре второго антибиотика.

Амикацин

Амикацин тоже аминогликозид, как и гентамицин. Как и гентамицин, он не влияет на стрептококки, энтерококки, анаэробы

и малоактивен против стафилококков. Однако в большинстве стационаров России амикацин — один из наиболее активных антибиотиков в отношении грамотрицательной микрофлоры. Он даже может быть эффективен при безуспешном лечении карбапенемами. Но может быть и неэффективен.

Поэтому после безуспешного лечения амикацином встречается полный набор возбудителей, от стрептококков и стафилококков до грамотрицательной микрофлоры. Правда, следует оговорить, что в отличие от терапии гентамицином, если после амикацина и следует ожидать энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные бактерии, то с крайне высоким уровнем устойчивости.

Ципрофлоксацин

Микрофлора, которая останется после терапии ципрофлоксацином, весьма напоминает ситуацию после назначения амикацина. Оба антибиотика не имеют в спектре энтерококки, анаэробы и стрептококки, в том числе пневмококки. Из грамотрицательной микрофлоры инфекционный процесс может быть обусловлен только штаммами с высоким уровнем резистентности.

Единственное различие в прогнозе возбудителей заключается в стафилококках²⁸. Они, включая оксациллинустойчивые штаммы, могут обладать чувствительностью к ципрофлоксацину (естественно, там, где его широко не применяли). Соответственно после неэффективного назначения ципрофлоксацина в отличие от амикацина можно исключить банальную стафилококковую инфекцию, хотя некоторые стафилококки чувствительны, другие резистентны, особенно там, где препарат уже широко используется. Поэтому мы вынуждены повторить два стандартных утверждения, которые уже много раз встречались.

1. При оксациллинрезистентных стафилококках максимальные гарантии излечения обеспечивают только ванкомицин, линезолид и даптомицин.
2. Участковые терапевты не должны назначать ципрофлоксацин (Ципро, Цифран, Ципролет и др.), так как, во-первых,

²⁸ В спектр фторхинолонов входят внутриклеточные патогены, однако достоверные данные об их уровне резистентности к тому же ципрофлоксацину в России отсутствуют.

он неактивен против стрептококков и пневмококков — самых частых возбудителей инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике, во-вторых, его необходимо сохранить для серьезных инфекций.

«Респираторные», или «антипневмококковые», фторхинолоны

Исходя из их противомикробной активности, после неэффективного лечения Авелоксом или Таваником можно ожидать оксациллинустойчивые стафилококки, энтерококки, полирезистентные энтеробактерии, синегнойную палочку и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии.

Макролиды

В России макролиды активны против стрептококков, оксациллинчувствительных стафилококков, моракселл, внутриклеточных патогенов. Два из них, азитромицин и кларитромицин, также обладают антигемофильной активностью. И все. Поэтому после применения макролидов можно встретить и энтерококки, и оксациллинустойчивые стафилококки, и неферментирующие грамотрицательные бактерии, и энтеробактерии, от банальной кишечной палочки до сerratий.

Тетрациклины

Среди любых микроорганизмов, входящих в противомикробный спектр тетрациклинов, от стрептококков и стафилококков до кишечной палочки и других энтеробактерий, могут быть устойчивые к этим антибиотикам штаммы. Поэтому ни один из возбудителей после применения тетрациклинов игнорировать нельзя. Исключение теоретически составляют внутриклеточные патогены, которые *in vitro* достаточно чувствительны к доксициклину. (Правда, на практике далеко не все больные могут аккуратно выдержать 10-дневный прием несколько раз в сутки этих препаратов, в том числе из-за побочных эффектов.)

Ко-тримоксазол

Мы не знаем ни одной бактерии, за исключением редких микробов вроде *Burkholderia cepacia*, *Stenothrophomonas maltophilia*, или пневмоцист, которые обладали бы минимально приемлемой чувствительностью, хотя бы на уровне 70% штаммов, к ко-тримоксазолу (Бисептолу, Септрину, Бактриму). Поэтому если больной в анамнезе принимал ко-тримоксазол, можно вообще не

обращать на это внимания и считать, что больной ничем из антибиотиков не лечился. В качестве иллюстрации укажем работу, в которой показано, что при пневмониях после ко-тримоксазола, впрочем, как и гентамицина и ципрофлоксацина, ведущим возбудителем как был, так и остается самый банальный пневмококк [Богданов М.Б., Черпенькая Т.В., 1999].

Роль микроскопии при выборе терапии у пациентов, получавших антибиотики. После чтения предыдущего пункта «Пробелы в спектре основных противомикробных средств» внимательный читатель мог подметить одну закономерность. Если обсуждать тяжелых больных, которые уже получали не макролиды и не ампициллин, а что-нибудь вроде цефалоспоринов II, III поколения, цефепима, карбапенемов или ципрофлоксацина, то дальнейшее течение инфекции обусловлено всего тремя²⁹ разновидностями микроорганизмов:

- 1) это может быть полирезистентная грамположительная микрофлора, т.е. энтерококки или оксациллинустойчивые стафилококки. И при тех и при других требуется назначать ванкомицин/линезолид/даптомицин;
- 2) полирезистентная грамотрицательная микрофлора. У нее иногда сохраняется чувствительность к цефепиму либо карбапенемам, или амикацину, или ципрофлоксацину, или ко-тримоксазолу;
- 3) бывают грибы, против которых неэффективен ни один из обычных антибиотиков.

На данном этапе антибиотикотерапии можно просто назначить больному комбинацию ванкомицина, карбапенема и флуконазола, чтобы перекрыть весь набор потенциально оставшихся патогенов. А можно воспользоваться услугами лаборатории, чтобы решить, в каком направлении продолжать терапию: по грамположительному или грамотрицательному спектру или против грибов либо все-таки следует комбинировать антибиотики. Причем для этого не требуется дорогостоящих реактивов или

²⁹ Бывают ситуации, когда заболевание вызвано микобактериями туберкулеза или вирусом СПИДа, или трепонемой, или другими подобными возбудителями. Или вообще инфекции нет, а признаки воспаления связаны с неинфекционным процессом. Такие моменты обсуждаются в п. 9.3.

микробиологов высшей квалификации — достаточно окрасить мазок по Граму.

Собственно методика окраски по Граму проста, ее осваивают студенты мединститута на III курсе. Любая клиническая лаборатория (если ее заставить) должна выдавать экстренный ответ в течение 1–2 ч. Правда, бывает вопрос, с какой части тела больного следует брать мазок для окраски патогенов по Граму. Ведь у септических больных после длительной антибиотикотерапии очаг инфекции часто не удается локализовать. Поэтому красят мазки с доступных слизистых — зев, прямая кишка. Если все поле зрения покрыто определенными микроорганизмами, грамположительным или грамотрицательными, то этого достаточно для принятия терапевтического решения. Если в мазке однозначной картины нет, то все равно очевидно, как лечить — комбинацией антибиотиков.

9.3. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ КАК СРЕДСТВО ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ситуацию, когда определенный антибиотик оказался неэффективен, можно рассматривать как ценный диагностический признак. Ведь это свидетельствует, что микробы, входящие в его противомикробный спектр, не виноваты, и причину заболевания необходимо искать в другом направлении. Так, выше достаточно подробно обсуждалось, какие микробы следует подозревать после безуспешной терапии наиболее распространенными препаратами. А в этом разделе мы хотим привлечь внимание к некоторым другим клиническим ситуациям, когда на основании неэффективности антибиотиков надо задуматься об уточнении диагноза. Естественно, перечень случаев неисчерпывающий.

Инфекция мягких тканей. Бывает, что обычная инфекция мягких тканей, или рашевая инфекция, при назначении обычных антистафилококковых препаратов (например, цефазолина) не разрешается и, более того, появляется лихорадка. Если доступна бактериологическая лаборатория, то она вполне может выдать обычные стафилококки, с обычной чувствительностью к оксациллину и тому же цефазолину. В таком случае нет смысла

перебирать на больном антибиотиками. Лихорадка свидетельствует, что где-то остался недренированный очаг.

Внебольничные пневмонии при неэффективности β-лактамов. Как правило, больные с пневмонией, вызванной амбулаторной микрофлорой, неплохо отвечают на терапию ампициллином с гентамицином и тем более ко-амоксиклавом, цефалоспорины II, III поколения. Однако у ряда пациентов антибиотики приходится менять. Иногда это обусловлено наличием полирезистентной микрофлоры, грамположительной или грамотрицательной.

А иногда состояние пациента вроде бы не слишком тяжелое, температура около 37,5 °С или даже меньше, и мокроты нет (хотя может быть сухой кашель), и на рентгенограмме вроде бы особо тяжелой картины нет. А в то же время значительной положительной динамики после нескольких дней стандартной антибиотикотерапии тоже нет. В такой ситуации можно заподозрить, что пневмония атипичная и вызвана одной из разновидностей внутриклеточных патогенов, а именно, микоплазмами³⁰. Внутривенный эритромицин³¹ в России достаточно дешев, и если после его назначения наступает улучшение, то, действительно, пневмония была атипичная.

Деструкция в легких. Если с деструктивной пневмонией поступает ранее не болевший, относительно крепкий человек, то заболевание, вероятно, вызвано стафилококками. Если деструктивная пневмония развивается у пациента с диабетом или избыточной массой тела, то тоже есть повод заподозрить стафилококки. Если деструктивная пневмония возникает на фоне инородных полимерных тел, например подключичного катетера, то, скорее всего, опять виноваты стафилококки. Если с деструкцией в легких поступает ослабленный пациент после переохлаждения, например алкоголик, то у него можно заподозрить клебсиеллу.

³⁰ Хламидийная и легионеллезная пневмонии имеют другую клиническую картину. Первая из них, согласно зарубежной литературе, в основном встречается у лиц пожилого возраста, а вторая протекает с тяжелой интоксикацией.

³¹ Пероральный отечественный эритромицин практически не поступает в кровоток, поэтому для приема внутрь нужно использовать импортные макролиды. Последние, скорее всего, как большинство других пероральных антибиотиков, будут дешевле, чем отечественные, но внутривенные препараты.

В общем, мы повторили то, что было описано ранее в этой главе о предсказании возбудителей на основании особенностей клинической картины.

А вот если больного с любой из перечисленных клинических картин лечили ванкомицином в комбинации с цефепимом или карбапенемами, да еще подстраховались против грибов флюконазолом, то, как следует из рис. 6, вероятность традиционных возбудителей сведена к минимуму. Ожидать деструкции в легких от внутриклеточных микроорганизмов тоже не приходится. Поэтому дифференциальный диагноз, скорее всего, следует проводить между туберкулезом и онкологией. Конечно, могут быть и грибы, устойчивые к флюконазолу, и энтеробактерии, и неферментирующие грамотрицательные бактерии, резистентные к карбапенемам и цефепиму, вот только встретить их, да еще с деструкцией в легких, можно намного реже, чем онкологию или туберкулез.



Рис. 6. Пробелы в спектре комбинации ванкомицина с карбапенемами

Лихорадка неясного генеза. При лечении лихорадки неясного генеза в крупных клиниках тоже нередко доходят до той комбинации препаратов, которая только что обсуждалась применительно к деструктивным пневмониям (см. рис. 6). Ясно, что необходимо уже не столько перебирать антибиотики, сколько думать о болезнях, не связанных с традиционными микробами. Здесь в дополнение к туберкулезу, онкологии, резистентным грибам, энтеробактериям и неферментирующим грамотрицательным бактериям можно упомянуть еще о некоторых моментах, которые были в практике авторов.

При ранней стадии бактериального эндокардита вегетации были настолько малы, что не идентифицировались. Диагноз был поставлен на основании бактериемии и замедленного, но все-таки ответа на антибиотикотерапию. Позже удалось выявить и вегетации на створках.

В определенный момент достаточно продолжительной безуспешной антибиотикотерапии неизвестно чего и отсутствия убедительных признаков онкологии или туберкулеза антибиотики на 3 дня были отменены. Вместо них назначили нестероидное противовоспалительное средство. Лихорадка ушла. Дальнейшая диагностика проводилась в направлении системного коллагеноза.

У тяжелого пациента с инфекционно-воспалительным заболеванием в реанимации появилась положительная динамика, снизилась температура, стала нормализоваться картина крови. А затем неожиданно состояние больного резко ухудшается. Ухудшение было связано с инсультом.

Были случаи, когда пациенты поступали с тяжелой пневмонией, затем при обследовании у них обнаруживался СПИД, третичный сифилис, малярия. Основная проблема здесь заключается в том, чтобы понять, с чем связана тяжесть состояния: то ли с поражением легких, то ли с фоновой патологией. Интенсивная терапия антибиотиками позволяет исключить инфекционный компонент, связанный с традиционными возбудителями, и сосредоточиться на основной патологии.

Перечислим еще заболевания из своего опыта, которые поступали в стационар как лихорадки неясного генеза: вирусная геморрагическая лихорадка, бруцеллез, несанированная полость рта.

* * *

Коротко о главном. Мы надеемся, что у читателя к этому моменту выкристаллизовалось понимание двух основных проблем антибиотикотерапии. Вторая из них — обеспечить наличие нужного препарата. А первая, и основная проблема, не исчезающая даже в условиях свободного доступа к любым лекарствам, — *как узнать, на какой возбудитель направить терапию антибиотиками?* Если возбудитель известен, выбор антибиотика становится чисто техническим алгоритмом, состоящим из формальных шагов, описанных в гл. 8 (см. *Алгоритм назначения антибиотиков*). Но это бывает нечасто.

Общепризнанно, что даже при наличии качественной микробиологической службы терапия антибиотиками в большинстве случаев — занятие эмпирическое.

Бактериям требуется время, чтобы вырасти на чашке Петри. Кроме того, на чашку Петри (или в пробирку) нужно внести такой биологический материал от больного, в котором искомый возбудитель присутствует в жизнеспособном состоянии, и создать все необходимые условия для роста этого (неизвестного нам) возбудителя (соответствующая питательная среда, температура, рН и т.д.). Поэтому мы достаточно детально обсуждаем в книге, как составить перечень вероятных возбудителей, и подсказки, облегчающие этот процесс.

- У пациентов, не получавших антибиотики, можно ориентироваться на известные данные о лидирующем микроорганизме при данной нозологии, с учетом особенностей общей и локальной клинической картины. Как правило, этот возбудитель — один из типичных обитателей данной области организма (данной микроэкологической ниши), имеющий предпочтение к этой среде обитания (верхние дыхательные пути, кожа, мочеполовой тракт, кишечник и др.).
- Если больного уже лечили антибиотиками по поводу данной инфекции и предшествующий антибиотик оказался неэффективным, следует оценить пробелы в его

антимикробном спектре. При выполнении простой микроскопии с окраской по Граму процесс «предсказания» возбудителей иногда существенно упрощается. По крайней мере, в распоряжении врача может оказаться информация: грамположительные или грамотрицательные бактерии лидируют.

- Методы «предсказания возбудителей» и выбор антибиотика применительно к лечению того или иного инфекционно-воспалительного заболевания изложены во II части книги.
- Каждый конкретный алгоритм антибиотикотерапии учитывает наиболее вероятных возбудителей в конкретном случае. Эта логика построения алгоритма соблюдается как для пациентов, не получавших антибиотики, так и для ситуаций, когда микробиота изменена под влиянием ранее назначенных препаратов.
- Далее, среди антибиотиков, активных против вероятных возбудителей, выбраны препараты, оптимальные по безопасности, доступности, стоимости лечения и насколько это возможно, с минимальным риском селекции устойчивых микроорганизмов.
- Именно такой препарат предлагается врачу как антибиотик выбора в каждом конкретном случае в зависимости от нозологической формы заболевания.

ЧАСТЬ II
АЛГОРИТМЫ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Перед описанием антибиотикотерапии конкретных заболеваний мы хотим затронуть несколько общих вопросов, касающихся изложения материала. *Во-первых*, это особенности в названиях патологии, *во-вторых*, разделение алгоритмов на стартовые схемы и схемы продолжения, *в-третьих*, выбор между альтернативными антибиотиками.

10.1. НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И ПОКАЗАНИЯ К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

С одной стороны, в *описании алгоритмов* необходимо оговорить одну особенность. В них *указаны* не названия конкретных нозологических форм, а *показания к назначению антибиотиков*. Иногда показаний к применению антибиотиков намного меньше, чем различных форм болезни. Например, гематологи на основании картины крови, остроты течения, прогноза и иных факторов выделяют множество нозологических форм лейкозов и имеют в арсенале большое число режимов химиотерапии. В то же время показаний к антибиотикотерапии в гематологии всего несколько. В основном это профилактика гнойно-септических осложнений, лечение бронхолегочной патологии, лечение гнойных поражений мягких тканей, лихорадка на фоне нейтропении, колиты.

С другой стороны, *иногда алгоритмы намного более детальны, чем классификации нозологических форм*. Так, в стандартах стационарной медицинской помощи указаны следующие виды пневмоний: пневмония очаговая неосложненная, пневмония сливная, сегментарная и полисегментарная (долевая), пневмония осложненная и др. Антибиотикотерапия же при пневмонии различается в зависимости от других критериев: возраста больного, сопутствующей патологии, предшествующего назначения антибиотиков и т.д. Конкретные алгоритмы сгруппированы в основном по месту локализации инфекции. Сделано это для упрощения поиска необходимой схемы. Например, лечение пневмоний в самых разных отделениях, от терапевтического профиля до абдоминальной хирургии и гематологии, можно найти в главах, посвященных заболеваниям бронхолегочной системы. Хотя иногда возникают проблемы с четкой привязкой патологии. Например, больных с эмпиемой плевры в некоторых стационарах ведут гнойные хирурги, в других — терапевты. Тогда достаточно быстро найти то, что необходимо, поможет оглавление в начале книги.

10.2. СТАРТОВЫЕ СХЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И СХЕМЫ ПРОДОЛЖЕНИЯ

В процессе выбора антибиотиков надо ответить на множество вопросов.

- Заболевание вызвано стафилококком или клебсиеллой?
- Достаточно ли ампициллина с гентамицином или лучше назначить цефалоспориин расширенного спектра?
- Надо ли к последнему добавлять аминогликозид? Если надо, то по какой цене и с каким уровнем безопасности?
- Насколько высок риск присоединения синегнойной инфекции?
- Может ли быть, что заболевание вызвано внутриклеточными патогенами?

По мере нахождения ответов формируется перечень вероятных возбудителей, затем отбирают препараты, подходящие по спектру, безопасности и цене.

В результате возникает множество алгоритмов антибиотикотерапии. Они наиболее разнообразны для стартовых назначений, потому что вначале список вероятных возбудителей и соответственно подходящих препаратов достаточно обширен. Однако у больных после неэффективного стартового лечения список подозреваемых микробов при самой разной патологии ограничен пробелами в спектре ранее назначенных антибиотиков. Поэтому выбор препаратов для продолжения терапии весьма невелик и практически одинаков при любом заболевании.

- В случае грамположительного возбудителя следует назначать ванкомицин.
- Если патоген грамотрицательный, то полезный набор антибиотиков ограничен цефтазидимом, ципрофлоксацином, карбапенемом, цефепимом и амикацином.
- При подозрении на грибковую инфекцию используют антимикотики.

В итоге описание антибактериальной терапии при самых разных болезнях часто завершается стандартной ссылкой «см. *Универсальную схему*»³². Эта схема описана в *гл. 11*, посвященной септическому процессу. Тем не менее такая отсылка вовсе не означает клинический сепсис. Просто «*Универсальная схема*» представляет собой стандартный алгоритм смены антибиотиков при полирезистентной инфекции.

Понятно, что микробиологическая диагностика повышает его эффективность. Так, даже простая микроскопия с окраской по Граму иногда позволяет выбрать антибиотики либо против грамположительной, либо против грамотрицательной инфекции. А если есть данные о чувствительности, то против грамотрицательных бактерий из пяти препаратов можно сразу выбрать, к примеру, амикацин. К сожалению, при отсутствии антибиотикограммы эти лекарства иногда приходится назначать по очереди, ориентируясь на клиническую эффективность.

³² Один из рецензентов сказал, что алгоритмы скучно читать, потому что описания схем продолжения повторяются. Мы с этим согласны. Вместе с тем многие читатели используют книгу как справочник, поэтому лигично, чтобы, открыв книгу на интересующей патологии, можно было сразу найти интересующую информацию, а не читать все с самого начала.

10.3. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ АНТИБИОТИКИ. КАКОЙ ВЫБРАТЬ?

В большинстве алгоритмов указано несколько альтернативных антибиотиков, которые часто обладают равной эффективностью. Однако они могут различаться по цене и частоте побочных эффектов. Например, цефалоспорины II, III поколения и амоксициллин с клавулановой кислотой при лечении большинства пневмоний обладают сходной терапевтической эффективностью. Все же чисто умозрительно иногда предпочтение может быть отдано тому или другому препарату. Например, ко-амоксиклав активней цефалоспоринов против энтерококков и анаэробов, что может давать некоторое преимущество при лечении пневмонии на фоне абдоминальной инфекции. Хотя для него доказано большее число расстройств со стороны ЖКТ (как раз за счет активности в отношении анаэробов и энтерококков, которые являются компонентом нормальной микрофлоры кишечника и «выходят» в брюшную полость при перитоните). Поскольку в подобных случаях нам неизвестен окончательный баланс всех «за» и «против», мы просто приводим оба возможных варианта, отметив в тексте существенные особенности. Другой пример: азитромицин ощутимо превосходит остальные макролиды по активности в отношении гемофильной палочки и его можно принимать при «внебольничной» пневмонии только 3 дня. Тем не менее в алгоритмах стоит слово «макролиды», поскольку бывают моменты, когда Сумамед нет, а эритромицин есть. При атипичной пневмонии любой «макролид» лучше, чем β -лактамы.

Если же при оценке антибиотиков по параметрам «терапевтическая эффективность», «безопасность», «экономическая эффективность» и «предотвращение селекции резистентных штаммов» какой-то из них в конкретном алгоритме заметно проигрывает, мы исключаем его из соответствующих схем. Такие случаи в книге специально оговариваются. Иногда разъяснения имеются в I части книги, иногда — непосредственно при описании алгоритма.

Антибактериальная терапия в условиях устойчивости грамотрицательных возбудителей к карбапенемам. Начиная с 1990-х годов в печати были опубликованы сообщения о выделении клинических штаммов грамотрицательных бактерий,

устойчивых к карбапенемам [Queenan A.M., Bush K., 2007]. Тем не менее на протяжении последующего десятилетия в большинстве клиник мира карбапенемы по-прежнему рассматривались как препараты высокоэффективной противомикробной терапии. К 2010 г. устойчивые к карбапенемам грамотрицательные бактерии были выделены практически во всех странах [Grundmann H. et al., 2010]. В настоящее время в некоторых крупных клиниках доля штаммов карбапенемрезистентных грамотрицательных бактерий превышает 90% [Tumbarello M. et al., 2012; Senbayrak Akca S. et al., 2014; Viehman J.A. et al., 2014]. Резистентность к карбапенемам можно рассматривать как маркер множественной лекарственной устойчивости бактерий и, следовательно, неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии. На сегодняшний день в рутинной клинической практике недоступны новые антибиотики, эффективные против карбапенемрезистентных бактерий, а больные с тяжелыми гнойно-септическими заболеваниями и осложнениями нуждаются в экстренной помощи. Поэтому целесообразно провести ревизию имеющихся потенциально активных препаратов, пересмотреть режимы их дозирования и возможные комбинации.

Для лечения заболеваний, вызванных устойчивыми к карбапенемам штаммами, наиболее эффективны двух- или трехкомпонентные комбинации препаратов, потенциально активных против полирезистентных бактерий. В состав таких комбинаций могут входить тигециклин, полимиксины, фосфомицин, сульбактам и карбапенемы. Препараты рекомендуется назначать в максимальных суточных дозах. Выбор антибиотиков для комбинированной терапии должен определяться локализацией инфекционного процесса и набором возбудителей в каждой конкретной клинической ситуации. Так, например, синегнойная палочка, по данным многих исследований, сегодня может быть чувствительна к полимиксину (Колистину) и фосфомицину. Фосфомицин неактивен в отношении *Acinetobacter spp.* Наибольшей активностью против *Acinetobacter spp.* обладают сульбактам и тигециклин. Тигециклин не действует на *P. aeruginosa* и не разрешен к применению при госпитальной пневмонии.

Несмотря на то что речь идет о лечении инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам возбудителями, ряд исследователей считают целесообразным включать эти препараты в состав комбинированной терапии [Levy Hara G. et al., 2013; Tumbarello M. et al., 2012, 2015]. Такой подход рекомендуется применять при невысоком уровне устойчивости к карбапенемам (МПК 4,0–8,0 мкг/мл). При этом карбапенемы должны назначаться в максимальных суточных дозах в виде продленных инфузий. Например, режим назначения меропенема в составе такой комбинированной терапии: меропенем 2 г — внутривенные инфузии в течение 3 ч через каждые 8 ч [Levy Hara G. et al., 2013].

Сегодня обсуждается возможность одновременного назначения двух карбапенемов для лечения инфекций, вызванных карбапенемазапродуцирующими энтеробактериями. В экспериментальной работе *in vitro* и в опыте на мышах была показана эффективность подобной комбинации [Bulik C.S., Nicolau D.P., 2011]. Теоретическое обоснование такой схемы лечения заключается в следующем: эртапенем легче, чем дорипенем, гидролизует карбапенемазы энтеробактерий. Поэтому при назначении вначале эртапенема все карбапенемазы, вырабатываемые микробами, «тратятся» на его гидролиз. Назначенный затем в максимальной суточной дозе дорипенем не разрушается карбапенемазами и воздействует на возбудителя заболевания. Уже опубликованы результаты нескольких клинических наблюдений успешной терапии комбинациями эртапенема с меропенемом или дорипенемом [Giamairellou H. et al., 2013; Oliva A. et al., 2015]. Применявшийся режим дозирования: эртапенем 1 г внутривенно каждые 24 ч; затем через 1 ч после него — дорипенем (или меропенем) 2 г — внутривенные инфузии в течение 4 ч через каждые 8 ч.

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных метициллинрезистентными стафилококками. В качестве антибиотика резерва для лечения инфекций, вызванных грамположительными возбудителями, в алгоритмах чаще всего фигурирует ванкомицин. Это связано с тем, что накоплен большой клинический опыт его использования, он имеет широкие зарегистрированные показания к применению и наиболее доступен в большинстве стационаров. Однако как указывалось в гл. 6, в последние

годы появились новые препараты, в том числе и в нашей стране, активные против метициллинрезистентных стафилококков: линезолид, даптомицин, тигециклин, цефтаролин, телаванцин, тедизолид. Безусловно, при наличии в аптеке стационара какого-либо из этих препаратов возможна замена ванкомицина. Необходимо только учитывать зарегистрированные показания к применению новых препаратов и режим их дозирования (табл. 11).

Таблица 11

Зарегистрированные показания к применению антибиотиков, активных в отношении MRSA

Международное название	Лечение		Зарегистрированные показания
	длительность курса, дней	кратность, раз в сутки	
Линезолид	10–28	2	Внебольничная и госпитальная пневмония; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции, вызванные <i>Enterococcus spp.</i> (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)
Даптомицин	7–14	1	Инфекции кожи и мягких тканей; бактериемия; инфекционный эндокардит
Тигециклин	5–14	2	Инфекции кожи и мягких тканей; интраабдоминальные инфекции; внебольничная пневмония
Цефтаролин	5–14	2	Инфекции кожи и мягких тканей; внебольничная пневмония
Телаванцин	7–14	1	Инфекции кожи и мягких тканей; госпитальная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию)
Тедизолид	6	1	Инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции, вызванные линезолидрезистентными штаммами грамположительных кокков

АЛГОРИТМ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И УНИВЕРСАЛЬНАЯ СХЕМА СМЕНЫ АНТИБИОТИКОВ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
Схема 1, стартовая		
Не было или ампициллин, макролиды, ко-тримоксазол, линкомицин, клиндамицин	Цефалоспорины II, III поколения + аминогликозид; ко-амоксиклав + аминогликозид	
Схема продолжения 2		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины I поколения	<i>Грамположительная инфекция:</i> ванкомицин + цефалоспорины II, III поколения; ванкомицин + ко-амоксиклав	<i>Грамотрицательная инфекция:</i> цефалоспорины II, III поколения + аминогликозид; ко-амоксиклав + аминогликозид
Схема продолжения 3		
Цефалоспорины II–IV поколения, ко-амоксиклав, цефтазидим, фторхинолоны, карбапенемы, амикацин	<i>Грамположительная инфекция:</i> ванкомицин (линезолид, тедизолид) + цефалоспорины II, III поколения	<i>Грамотрицательная инфекция:</i> цефтазидим + амикацин; амикацин; карбапенем; ципрофлоксацин; цефепим <i>Stenothrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia:</i> ко-тримоксазол
± флуконазол или кетоконазол ± метронидазол		

Схема 1, стартовая. Когда поступает больной в септическом состоянии, антибиотикотерапию необходимо начинать немедленно. При этом нет возможности дождаться идентификации возбудителя и определения его чувствительности. Естественно, у ряда больных можно воспользоваться подсказками о вероятных возбудителях. Однако часто даже неизвестна локализация очага инфекции, как это бывает при «лихорадке неясного генеза». Поэтому в перечень вероятных возбудителей можно включать любые патогены, от стафилококков до синегнойной палочки. Комбинация антисинегнойного аминогликозида с цефалоспорином II, III поколения или ко-амоксиклавом соответствует указанному требованию.

Цефамандол несколько активней цефуроксима, цефотаксима, цефоперазона и цефтриаксона против стафилококков, поэтому при подозрении на ведущую роль этих патогенов первый из них подходит лучше. Вместе с тем если имеются основания подозревать поражение ЦНС, предпочтение следует отдавать любому из других перечисленных антибиотиков, так как они в отличие от цефамандола проникают через гематоэнцефалический барьер.

Ко-амоксикллин в целом по эффективности сходен с цефалоспорином II, III поколения, хотя у этого препарата есть и некоторые особенности. Во-первых, *in vitro* он более активен в отношении энтерококков и анаэробов, во-вторых, существенно чаще вызывает расстройства со стороны ЖКТ. В качестве третьей особенности можно было бы указать, что клавулановая кислота ингибирует ESBLs, разрушающие цефалоспорины II, III поколения. Тем не менее клинические рекомендации о назначении ко-амоксиклава здесь отсутствуют, как и возможность в начале терапии (а часто и потом) сориентироваться в типах β -лактамаз.

К цефалоспороину II, III поколения или ко-амоксиклаву следует добавить аминогликозид для повышения эффективности терапии против грамотрицательной микрофлоры. При этом достаточно часто можно ожидать взаимного усиления активности этих антибиотиков (синергизм). Выбор между аминогликозидами зависит от риска вовлечения в инфекционный процесс синегнойной палочки. Если риск минимален, назначают гентамицин, иначе можно применять тобрамицин. Амикацин в России более

активен, чем тобрамицин, но именно поэтому его лучше оставить в качестве антибиотика резерва при идентифицированной инфекции полирезистентными грамотрицательными бактериями, а не колоть всем подряд при «подозрении».

Имеются ли более простые и дешевые альтернативные стартовые схемы лечения септического состояния? «Ампициллин-с-гентамицином» желательно отвергнуть сразу. Принципиальный недостаток этой комбинации — неудовлетворительная активность против стафилококков (есть и другие слабые стороны). Цефазолин с гентамицином неэффективны против достаточно большого числа грамотрицательных патогенов, и начинать с них терапию септического больного можно только в небольших центральных районных больницах при поступлении пациентов из местности, где население антибиотика почти не использует.

Часто в крупных стационарах эмпирическую антибиотикотерапию тяжелых больных начинают с цефтазидима, цефепима и карбапенемов. Формально это возможно. Эти препараты активны против оксациллинчувствительных стафилококков (у цефтазидима активность недостаточна) и грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Хотя невозможно оценить, какой именно микроб является возбудителем, уровень его резистентности в известной степени предсказуем. Ведь в схеме 1 обсуждается ситуация, когда антибиотики ранее не назначались или же использовался ампициллин с гентамицином, и поэтому патогены с высокой вероятностью чувствительны к цефалоспорином II, III поколения. Применение же более мощных антибиотиков ведет к неоправданным экономическим затратам.

А самое главное, попросту вредит пациенту. В типичном варианте через 10 дней терапии цефалоспоринами резерва или карбапенемами в бактериологическом анализе будут оксациллинустойчивые стафилококки, энтерококки или грибы. Ведь цефалоспорины III и IV поколения и карбапенемы вполне предсказуемо и эффективно устраняют грамотрицательную микрофлору, в том числе нормальную. И столь же предсказуемо не влияют на грибы, энтерококки и оксациллинустойчивые стафилококки, которые в типичном варианте и обуславливают дальнейшее течение заболевания. Врач собственными руками

заводит больного в состояние, когда ничего, кроме ванкомицина или антимикотиков, не поможет. Реже после карбапенемов появляются продуценты металлозависимых β -лактамаз вроде *Stenothrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. В любом случае, сроки лечения возрастают, а его экономическая эффективность падает.

Схема продолжения 2. Если пациент в септическом состоянии ранее получал не «ампициллин-с-гентамицином», а ампиокс (оксациллин) или тем более цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин), то схема лечения меняется.

Давайте зададим вопрос, какие возбудители могут остаться после назначения указанных антибиотиков? Во-первых, грамположительные резистентные, т.е. энтерококки или оксациллин-устойчивые стафилококки (обычные стафилококки будут уже уничтожены). Во-вторых, грамотрицательные, но поскольку ампициллин или цефазолин не слишком активны в их отношении, высокого уровня резистентности ожидать пока не приходится.

В первом случае назначают ванкомицин. Однако на практике не всегда можно гарантировать, что в состав предполагаемых патогенов не входят также грамотрицательные бактерии. Или что они не присоединятся на фоне монотерапии ванкомицином, в частности за счет транслокации из ЖКТ. Поэтому для их подавления к ванкомицину можно добавить цефалоспорины II, III поколения. Комбинировать ванкомицин с аминогликозидами нежелательно. Хотя это тоже обеспечит активность против грамотрицательных бактерий, но одновременно значительно увеличится нефротоксичность. Ципрофлоксацин, как и цефтазидим, карбапенемы и цефеним в данном алгоритме не указаны, потому что их добавляют к ванкомицину при значительно более резистентной микрофлоре, там, где цефуроксим и цефотаксим работать не будут. Ванкомицин с цефалоспоринами II, III поколения можно назначать, когда после терапии оксациллином или цефазолином оценить возбудителя по Граму не удается.

Если же есть основания думать о грамотрицательных бактериях, они после оксациллина или цефазолина вполне могут оказаться чувствительными к цефалоспорином II, III поколения или ко-амоксиклаву. Соответственно эти антибиотики здесь и надо

применять. Вместе с аминогликозидом. Преимущества такой комбинации перед альтернативными вариантами обсуждались в схеме 1.

Следует оговорить, что в крупных клиниках с высокой устойчивостью микрофлоры к антибиотикам, когда через 3–5 дней после поступления больного в реанимацию можно ожидать смены патогенов на госпитальные штаммы, бывает целесообразно уже на этом этапе переходить к препаратам грамтрицательного резерва, как указано в схеме 3. То же справедливо, если есть серьезные основания ожидать синегнойной инфекции, например при лихорадке на фоне нейтропении. Делать такие замены следует как можно реже, потому что, к сожалению, здесь возникает порочный замкнутый круг — высокий уровень резистентности требует назначения антибиотиков резерва, что, в свою очередь, способствует развитию резистентности.

Схема продолжения 3. Бывает, что антибиотикотерапия уже включала в себя цефалоспорины II–IV поколения или карбапенемы, но при этом больному существенно лучше не стало. Тогда в первую очередь необходимо предположить, что тяжесть состояния обусловлена грамположительной микрофлорой (энтерококками и оксациллинрезистентными стафилококками). Стандартное назначение — ванкомицин с добавлением антибиотика против грамтрицательной флоры — уже описано в схеме 2. Аналогичные препараты следует использовать и при сохранении грамположительной инфекции после ко-амоксиклава.

При грамтрицательной инфекции следует использовать те антибиотики резерва, чей спектр активности включает неферментирующие грамтрицательные бактерии (синегнойная палочка, ацинетобактер). Это цефтазидим, ципрофлоксацин, амикацин, карбапенемы, цефепим. При наличии антибиотикограммы выбор из указанной пятерки сильно упрощается. Если же микробиологическая информация недоступна, данные средства можно назначать эмпирически. (Повторимся, хотя и эмпирически, но против грамтрицательной микрофлоры!)

Подбор лучше начинать с цефтазидима, к которому для усиления антисинегнойной активности можно добавить антисинегнойные тобрамицин или амикацин. Потому что при неудачном использовании цефтазидима эффективными могут

оказаться карбапенемы, цефепим, амикацин, ципрофлоксацин. Цефтазидим же после карбапенемов или цефепима клинической активностью обладать не будет: эти вопросы более детально обсуждались в п. 4.3 (см. *Инъекционные и пероральные цефалоспорины III поколения*). Хотя иногда может действовать после ципрофлоксацина или амикацина. Грамотрицательные возбудители, устойчивые к карбапенемам и цефепиму, иногда сохраняют чувствительность к ципрофлоксацину или амикацину. А иногда в случае грамотрицательной инфекции, резистентной к карбапенемам и цефепиму, активным может оказаться ко-тримоксазол, он же Бисептол или Септрин.

К любой из указанных схем можно при необходимости подсоединить противогрибковые препараты. Нистатин и леворин не всасываются со слизистых ЖКТ и используются профилактически. Когда же вдруг обнаруживается (как правило, после безуспешной затяжной антибиотикотерапии), что возбудителями системной инфекции служат грибы, следует назначить флуконазол или вориконазол, или микамин, или каспофунгин.

Метронидазол назначают при подозрениях на анаэробы. Обычно это абдоминальный и гинекологический сепсис, абсцессы легкого и мозга, при нагноении гематомы и в ряде других ситуаций. В последнее время стала обсуждаться роль анаэробного компонента и в развитии бактериального эндокардита.

12.1. КРУПОЗНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было	Бензилпенициллин (цефазолин)

Сегодня в подавляющем большинстве случаев диагноз «крупозная пневмония» не ставится. Более того, его нет в современных классификациях бронхолегочной патологии. Тем не менее опытные врачи достаточно часто и успешно лечат определенную категорию больных пневмонией хорошо известным, хотя и забываемым бензилпенициллином. Дело в том, что если клиническая картина заболевания соответствует тому, что видели старые доктора (клинически точное описание классической крупозной пневмонии можно найти в первой части романа Алексея Толстого «Хождение по мукам»), то возбудителем является пневмококк, большинство штаммов которого в России чувствительны к бензилпенициллину. Недостаток данного антибиотика в том, что его необходимо вводить 4–6 раз в сутки. Попытки участковых врачей иногда назначать бензилпенициллин 2 раза в день, конечно, облегчают жизнь медсестры, но терапевтически малоэффектив-

ны. Лучше уж давать цефазолин — его фармакокинетика действительно позволяет ограничиться двумя инъекциями в день. На полной стоимости курса лечения это отразится мало.

Авторы — убежденные сторонники использования пероральных антибиотиков, однако именно в случае крупозной пневмонии препараты следует вводить парентерально, потому что она сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики, в том числе страдает микроциркуляция в ЖКТ. Это приводит к ухудшению всасывания препаратов. Пневмококки чувствительны и к пероральным цефалоспорином I и II поколения, и к макролидам, но лекарства попросту могут не попасть к месту инфекции.

12.2. ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ, ИЛИ «ДОМАШНЯЯ», ПНЕВМОНИЯ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или фторхинолон без антипневмококковой активности; ко-тримоксазол; гентамицин; линкомицин	Ампициллин; цефазолин; макролид (азитромицин, кларитромицин)	
	<i>Больные группы риска:</i> цефалоспорины II, III поколения; ко-амоксиклав; «респираторный» фторхинолон	
<i>Схема продолжения 2</i>		
Макролид; ампициллин ± гентамицин	Цефалоспорины II, III поколения; ко-амоксиклав; «респираторный» фторхинолон	
<i>Схема продолжения 3</i>		
Оксациллин, ампиокс; цефалоспорины I поколения	См. <i>Универсальная схема</i>	<i>Атипичная пневмония:</i> макролид, фторхинолон, доксициклин
<i>Схема продолжения 4</i>		
Цефалоспорины II, III поколения; ко-амоксиклав; «респираторный» фторхинолон	См. <i>Универсальная схема</i>	<i>Атипичная пневмония:</i> макролид, фторхинолон, доксициклин

Схема 1, стартовая. Внебольничная, она же «домашняя», пневмония вызывается внебольничными, или «домашними», возбудителями. На 1-м месте по частоте стоят пневмококки, на 2-м — гемофильные палочки. В научной литературе 3-е место часто отводят внутриклеточным возбудителям, их распространенность в России при бронхолегочной патологии обсуждалась в п. 1.3. Также могут встретиться другие микроорганизмы.

Тяжесть пневмонии, т.е. распространенность процесса, выраженность лихорадки, одышки и нарушений гемодинамики, никоим образом не связана с вероятным возбудителем. *S. pneumoniae* может вызывать как массивную долевую пневмонию с коллапсом, так и вялотекущую бронхопневмонию в одном сегменте легкого. Поэтому в большинстве случаев (кроме тех, которые указывались в разделе о крупозной пневмонии) с достаточной вероятностью нельзя предсказать по клинической картине, какой именно из перечисленных возбудителей обуславливает развитие инфекции.

Каковы гарантии того, что пневмония «внебольничная», т.е. речь идет именно о преобладании пневмококков и гемофил? Ведь уже обсуждалось, что микробиологическая диагностика при посеве мокроты часто запаздывает или малоинформативна либо вообще нет возможности ее провести.

- Во-первых, сразу оговоримся, что здесь речь не идет о пневмониях, развившихся позже чем через 48 ч после поступления больного в стационар. Иначе говоря, что, по определению ВОЗ, относится к нозокомиальной, или госпитальной, инфекции. Там нередко другой состав патогенов³³.
- Во-вторых, здесь не обсуждаются осложненные пневмонии и пневмонии у пациентов групп риска. Этому посвящена гл. 14.
- В-третьих, важно учитывать влияние предшествующей антибиотикотерапии. Так, практика показывает, что пациент до поступления в больницу мог в амбулаторных условиях получать целый ряд антибиотиков, которые никак, в том

³³ Различают «раннюю» и «позднюю» госпитальную пневмонию, именно при последней патогены другие, это рассматривается в гл. 15.

числе Федеральным руководством по лекарственной терапии, не рекомендованы для лечения внебольничных пневмоний. К таким «нецелесообразным» или «запрещенным» при пневмониях препаратам относятся ципрофлоксацин (Ципробай, Цифран, Ципролет и т.д.), ко-тримоксазол (Бисептол, Септрин), гентамицин, линкомицин.

После того как перечень наиболее вероятных возбудителей при «внебольничной» пневмонии определен, можно приступать к выбору антибиотиков. Стартовая схема выстраивается так, чтобы бороться с пневмококками и гемофильной палочкой. Если по клинике и эпидемиологической обстановке³⁴ есть основания подозревать внутриклеточные патогены, терапия должна быть направлена и против них.

Таблица 12

Активность различных антибиотиков в отношении основных возбудителей внебольничной пневмонии

Антибиотик	Пневмококки	Гемофильная палочка	Внутриклеточные возбудители
Бензилпенициллин	+++	..	-
Ампициллин, амоксициллин	+++	++	-
Ко-амоксициллин, цефаклор, цефуроксим	+++	+++	
Цефазолин, цефалексин	+++	-	
Ко-тримоксазол	+	+	-
Эритромицин, рокситромицин, спирамицин, mideкамицин, джозамицин	+++	-	+++
Азитромицин, кларитромицин	+++	+++	+++
Ципрофлоксацин		+++	+++
«Респираторные» фторхинолоны	+++	+++	+++
Гентамицин			-

³⁴ Сюда относятся вспышки инфекций нижних дыхательных путей в замкнутых коллективах, например в детском саду или среди военнослужащих, а также жаркие и влажные географические условия: в России, например, низовья Дона (Ростов-на-Дону).

Как следует из табл. 12, большинство антибиотиков не обладают активностью одновременно против трех ведущих патогенов. Исключение составляют «респираторные» фторхинолоны и только два из макролидов — азитромицин и кларитромицин. Правда, и к этим препаратам можно высказать претензии. Так, некоторые штаммы гемофильной палочки устойчивы к кларитромицину, а «респираторные» фторхинолоны отодвигаются на задний план из-за опасений селекции резистентности и крайне высокой цены, намного превышающей стоимость азитромицина. Таким образом, нет полностью идеального лекарства, которое отвечало бы всем требованиям.

На практике эмпирическая антибиотикотерапия «домашней» пневмонии может быть эффективной примерно в 70–80% случаев, при этом длительность курса составляет около 7–10 дней. Подобных результатов достигают при назначении препаратов, в спектр которых входят только пневмококки и гемофильная палочка, без внутриклеточных возбудителей. Ниже представлена краткая характеристика антибиотиков, которые могут быть показаны при внебольничных пневмониях у больных, не получавших антимикробной терапии или лечившихся нереккомендованными препаратами.

Ампициллин

Требованиям к противомикробному спектру неплохо соответствует ампициллин (амоксциллин). Его эффективность ограничивают бактерии, которые продуцируют β -лактамазы. Это примерно 20% штаммов гемофил и подавляющее большинство моракселл, стафилококков и энтеробактерии. Однако возбудителей, вырабатывающих β -лактамазы, немного по сравнению с общим числом пневмококков и гемофильных палочек. В любом случае результаты при назначении ампициллина намного лучше, чем у эритромицина.

Макролиды

Из препаратов этой группы только азитромицин и кларитромицин одновременно активны против пневмококков и гемофильных палочек. Азитромицин еще хорош и тем, что его даже при пневмонии можно принимать только 3 дня. Это и рекомендации Европейского руководства по лечению «домашней» пневмонии (1998), и Министерства здравоохранения РФ (1998),

и Федерального руководства по лекарственной терапии для врачей (2002). Короткие курсы азитромицина эффективны вовсе не потому, что у него какая-то особая убойная антимикробная сила. Просто его терапевтические концентрации сохраняются в очаге инфекции до 7 сут после приема последней дозы, а лечение длится все те же 10 дней.

Цефазолин

Формально цефалоспорины I поколения, например цефазолин, не показаны для лечения инфекций, вызванных гемофильными палочками. Согласно официальным инструкциям, например фармакопеи США. Информации о лекарствах для профессионалов в сфере здравоохранения/*United States Pharmacopeia Drug information for the health care professional* (USP DI, сокр. фармакопея США), активность против гемофил у цефалоспоринов появляется только со II поколения. Поэтому результаты лечения внебольничных пневмоний цефазолином должны были бы быть близки к неантигемофильным макролидам вроде эритромицина или мидекамицина. Но если почитать USP DI более внимательно, формулировка в отношении цефазолина достаточно смазанная. Там написано, что цефалоспорины II поколения активней против гемофильной палочки, чем первая, т.е. *цефазолин полностью не отрицают*.

Следует учесть, что стоимость цефазолина невысока и он превосходит ампициллин по ряду параметров. Во-первых, инъекции цефазолина делают 2 раза в сутки, а не 4 раза. Во-вторых, его влияние на кишечную флору меньше, чем у ампициллина, так как цефалоспорины малоактивны против энтерококков. В-третьих, β -лактамазы стафилококков не разрушают цефазолин, поэтому у него по сравнению с ампициллином меньше риск постинъекционных абсцессов.

Цефалоспорины II, III поколения, ко-амоксциллин, респираторные фторхинолоны

В ходе антибиотикотерапии необходимо предупреждать развитие устойчивости бактерий, следовательно, не надо использовать препараты более широкого спектра, если без них можно обойтись. Применительно к внебольничной пневмонии это означает, что у нелеченых больных или же принимавших нерекомендованные антибиотики, приемлемой эффективностью обладают

ампициллин, цефазолин, антигемофильные макролиды. Поэтому цефалоспорины II, III поколения, ко-амоксиклав и «респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин) следует оставить в резерве. Естественно, если пациент относится к группе риска, эти антибиотики нужно назначать сразу. Более подробно лечение пневмоний у больных группы риска и осложненных пневмоний обсуждается в гл. 13.

Нужен ли гентамицин?

Уже обсуждалось, что монотерапия гентамицином при пневмониях считается грубой врачебной ошибкой, потому что он неактивен против пневмококков, самого частого возбудителя. Однако врачи часто добавляют гентамицин к тому же ампициллину или цефазолину. Известная логика в этом есть, потому что гентамицин не разрушается β -лактамазами и можно было бы ожидать хороших результатов там, где ампициллин не будет эффективен. Например, незащищенные пенициллины бесполезны, если пневмония вызвана β -лактамаза продуцирующими штаммами гемофильных палочек или энтеробактерий. Но... несколько лет назад гемофильную палочку тоже убрали из показаний к применению аминогликозидов. Одна из причин в том, что все аминогликозиды создают высокие концентрации в паренхиме легких, но очень низкие концентрации в бронхиальном секрете и в мокроте, где нередко локализованы патогены.

Схема продолжения 2. Если больной получал полноценный курс макролидов или ампициллина (амоксиклав), то, вероятно, у него нет пневмококков. Пневмония, скорее всего, сохраняется из-за грамотрицательных патогенов. После эритромицина и подобных ему препаратов могут быть гемофильные палочки и любые энтеробактерии, потому что они не входят в спектр макролидов. После ампициллина останутся любые бактерии, продуцирующие β -лактамазы, — это и моракселлы, и β -лактамаза продуцирующие штаммы гемофил или энтеробактерий. Бывают и грамположительные стафилококки. После азитромицина или кларитромицина останутся энтеробактерии. Цефалоспорины II, III поколения, ко-амоксиклав или «респираторные» фторхинолоны эффективны против перечисленных возбудителей.

Теоретически, если пневмококков нет, вместо «респираторных» фторхинолонов допустим обычный ципрофлоксацин.

Однако на практике надо помнить, что рассуждения о патогенах носят вероятностный характер: «скорее всего», «могут быть» и т.д. Мы боимся ситуаций, когда больной скажет, что он принимал эритромицин или ампициллин и врач решит, что пневмококков нет. Но ведь эритромицин бывает от таких производителей, что практически не поступает в кровоток, а ампициллин или мидекамицин пациент мог принимать по 2 таб./день целых 3 дня (3-дневный прием допустим только для азитромицина) вместо положенного 3–4-кратного приема в течение 7–10 сут. Понятно, что при таком раскладе пневмококки никуда деться не могли и назначать ципрофлоксацин, который против них не активен, бессмысленно. В общем, лучше исключить случайности и назначать антибиотики, рекомендованные в схеме 2.

Схемы продолжения 3–4. Эти схемы вообще-то уже в большинстве своем не подпадают под категорию «внебольничной» пневмонии, как ее понимают авторы. Потому что грамположительный возбудитель инфекционного процесса после безуспешного, хотя и на дому, использования оксациллина, ампиокса или любого цефалоспорины — не пневмококк. Это по определению, оксациллинрезистентный микроб. А грамотрицательный возбудитель после цефалоспорины II поколения — не гемофильная палочка, а нечто, требующее назначения антибиотиков, преодолевающих резистентность к цефалоспорином расширенного спектра. Словом, антибиотики надо назначать в соответствии со ссылкой «см. Универсальную схему». Исключение составляют внутриклеточные патогены, из-за которых терапия β -лактамами может быть неудачной. Поэтому прежде чем назначить больному ванкомицин с цефотаксимом, следует оценить, нет ли атипичной пневмонии. Если да, то ведь можно вылечить больного эритромицином, доксициклином, фторхинолоном.

Специально обращаем внимание читателей, что те ситуации, когда целесообразно назначать антибиотики резерва, не совпадают с определением ВОЗ «госпитальной инфекции». Бывает, что пневмония возникает не через 48 ч после поступления больного в стационар (что соответствует определению ВОЗ «госпитальная инфекция»), а дома. Вместе с тем пациент уже мог получать цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав, особенно в крупных городах. И если эта терапия оказалась безуспешной,

то вероятный патоген не укладывается в триаду «пневмококк-гемофильная палочка-внутриклеточный возбудитель».

И еще одно замечание. В данном алгоритме правая сторона для схемы 3 и схемы 4 внешне формально выглядит одинаково. Однако в «универсальном алгоритме смены антибиотиков» ампиоксу и цефазолину соответствует одно продолжение, а цефалоспорином II или III поколения – другое. Поэтому мы сочли целесообразным вновь привлечь внимание к тому, что при безуспешной терапии разными антибиотиками нельзя механически применять одинаковые схемы смены препаратов.

Руководства по лечению внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. В Европе, США, Канаде и других странах регулярно публикуют руководства (*guidelines*) по лечению бронхитов и пневмоний. Примерно с 1998 г. весьма сходные материалы стали печатать и в России. В них рассматривается комплекс мероприятий по ведению пациентов, от диагностики до критериев госпитализации. Существенное место отводится и антибактериальной терапии. Здесь мы хотим кратко обозначить, чем алгоритмы, изложенные в этой главе, отличаются от рекомендаций по выбору антибиотиков большинства руководств.

Во-первых, в руководствах не учитывают изменения в перечне и чувствительности патогенов под влиянием ранее назначенных противомикробных средств.

Во-вторых, в руководствах, естественно, стараются дать врачу возможность учесть особенности больных, но делают это очень расплывчато. И нередко через запятую перечисляют «амоксициллин, макролид, цефалоспорин II, III поколения, респираторный фторхинолон» или определенные средства относят к первому ряду, а другие ко второму. Правда, не очень ясно, когда надо назначать аминопенициллин, а когда цефалоспорин III поколения, когда антибиотики первого ряда, а когда второго. С нашей точки зрения, перечислять препараты через запятую и тем самым ставить между ними знак равенства нельзя.

- Так, цена и влияние на устойчивость микрофлоры у ампициллина/амоксициллина, цефалоспорином III поколения, и «респираторного» фторхинолона существенно отличаются, а их эффективность у нелеченых пациентов с пневмонией весьма сходна.

- И наоборот, если больной уже принимал на дому средства с антипневмококковой активностью, то ожидать хорошего результата от ампициллина/амоксициллина трудно.

Поэтому целесообразно учитывать различия в патогенах у больных, получавших и не получавших антибиотики³⁵. Зная возбудителей, легко подобрать препараты, которые их уничтожают и при этом устраивают по безопасности, цене и меньше способствуют росту устойчивости.

³⁵ В отечественных рекомендациях по лечению внебольничной пневмонии у взрослых, одобренных письмом МЗ РФ от 7 августа 2003 года и опубликованных, в частности, в журнале «Инфекции и антимикробная терапия», 2003, том 5, № 4, тоже стали рассматривать выбор антибиотиков при неэффективности стартового препарата (см. табл. 7). Однако эти рекомендации пока недостаточно глубоко проработаны. Так, при неэффективности всех β -лактамов, от амоксициллина до цефалоспоринов, предусмотрен только один вариант возбудителей, с которыми надо бороться: атипичные патогены. Хотя на практике причиной неудачи терапии могут быть самые разные бактерии, от стафилококков до полирезистентной грамотрицательной микрофлоры. Точно так же весьма проблематичной выглядит рекомендация по смене макролида на бензилпенициллин. Ведь у макролидов, особенно азитромицина, противомикробный спектр существенно шире бензилпенициллина. Каких микробов собрались уничтожать бензилпенициллином после макролида, нам не понятно. А в таблице дано разъяснение — пенициллинрезистентных пневмококков!

ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПНЕВМОНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ГРУПП РИСКА И ОСЛОЖНЕННЫХ ПНЕВМОНИЙ

13.1. ПНЕВМОНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или фторхинолон, ампициллин, бензилпенициллин, макролид	Цефалоспорины II, III поколения; ко-амоксиклав; азитромицин; кларитромицин; «респираторный» фторхинолон	«Атипичная» пневмония: макролид, фторхинолон, доксициклин
<i>Схемы продолжения 2 и 3. См. «Внебольничная пневмония»</i>		
Профилактическая антибиотикотерапия при «застойных явлениях в легких»		
Цефазолин ± гентамицин; цефалоспорины II, III поколения ± аминогликозид		

Пациентов старше 60 лет относят к группе риска. Во-первых, даже без пневмонии у них часто плохо работает сердечно-сосудистая система. Во-вторых, многие из них за свою предшествующую жизнь успели приобрести хронические обструктивные болезни

легких. Это не только усугубляет дыхательную недостаточность, но и накладывает свой отпечаток на набор возбудителей. К пневмококкам и гемофильным палочкам часто присоединяются грамотрицательные бактерии. Большинство из них продуцируют β -лактамазы, и соответственно эффективность ампициллина или цефазолина нередко оказывается под вопросом.

Поэтому при внебольничной пневмонии у пожилых пациентов надо сразу назначать цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав. Цефуроксим аксетил, цефаклор и ко-амоксиклав можно принимать внутрь. Правда, у последнего достаточно велик риск нарушений со стороны ЖКТ. В одной из отечественных работ [Комарова В.П., Белоусов Ю.Б., 1998], выполненных именно у пожилых, частота расстройств ЖКТ составляла около 15%.

Внутриклеточные патогены у пожилых больных встречаются реже, чем у пациентов других возрастных групп. Поэтому если не диагностирована атипичная пневмония, то использовать макролиды нет смысла. По крайней мере в отношении тех из них, которые не обладают достаточной активностью против гемофильной палочки. А это — все антибиотики данной группы, кроме азитромицина и кларитромицина. При атипичной пневмонии также можно использовать и тетрациклины, и фторхинолоны.

Вероятно, здесь следует еще раз вернуться к рассмотрению фторхинолонов. При описании стандартной схемы лечения «домашней» пневмонии ципрофлоксацин и ему подобные препараты отвергались по двум соображениям. Во-первых, из-за низкой активности против пневмококков. Во-вторых, ради того, чтобы предотвратить развитие к ним резистентности при массовом назначении и сохранить их в качестве средств резерва. Поскольку пациенты старше 60 лет как раз и относятся к группе риска, терапевтически оправданно использование фторхинолонов, но только «новых», активных и в отношении грамотрицательной микрофлоры, и против пневмококков.

При лечении пациентов старших возрастных групп врачи часто сталкиваются с явлением, которое не имеет устоявшегося названия, но тем не менее реально существует. Речь идет о так называемых «застойных явлениях в легких» у пациентов с нарушениями сердечной деятельности. Например, в стандартах стационарной медицинской помощи для взрослого населения,

разработанных Комитетом здравоохранения Правительства Москвы, указано, что при сердечной недостаточности застойного характера 2-й и 3-й степени требуется антибактериальная терапия. Вроде бы инфекционно-воспалительного процесса пока нет, но на фоне нарушений гемодинамики в легких микрофлора активизируется достаточно быстро. Вероятно, здесь целесообразно профилактически назначить цефазолин. В отделении реанимации цефазолин можно заменить цефалоспорином II, III поколения. Если же на фоне профилактических схем все-таки разовьется активный инфекционный процесс, в резерве остаются против грамотрицательной микрофлоры цефалоспорины IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны, амикацин, а против грамположительных бактерий – ванкомицин и линезолид.

При оценке стоимости лечения следует исходить из того, что пероральные антибиотики дешевле инъекционных.

13.2. ПНЕВМОНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или ампициллин, бензилпенициллин, макролид	Цефалоспорин II, III поколения; ко-амоксиклав; «респираторный» фторхинолон	<i>Атипичная пневмония:</i> макролид, фторхинолон, доксициклин
<i>Схема продолжения 2</i>		
Оксациллин, ампинокс, цефалоспорины I поколения	См. <i>Универсальная схема</i>	<i>Атипичная пневмония:</i> макролид, фторхинолон, доксициклин
<i>Схема продолжения 3</i>		
Цефалоспорины II–IV поколения, ко-амоксиклав, фторхинолоны	См. <i>Универсальная схема</i>	<i>Атипичная пневмония:</i> макролид, фторхинолон, доксициклин

При сахарном диабете возрастает частота инфекционно-воспалительных заболеваний. Например, достаточно распростра-

лена стафилококковая гнойничковая инфекция. Поэтому такие больные нередко получают различные курсы антибиотикотерапии. В результате у них даже эндогенная микрофлора имеет определенный уровень резистентности к «антибиотикам участкового терапевта».

С учетом изложенного лечение необходимо начинать с цефалоспоринов II, III поколения, например с пероральных цефуроксима аксетила или цефаклора, или с ко-амоксиклава, хотя на его фоне нередко возникают расстройства со стороны ЖКТ. Если же пациент не может принимать лекарства внутрь, антибиотики вводят парентерально.

Другая особенность данного алгоритма — иное, чем в базовой схеме, отношение к безуспешной стартовой терапии фторхинолонами. Когда обсуждалась «домашняя» пневмония, принималось, что неудачное лечение тем же ципрофлоксацином связано с отсутствием активности против пневмококков. Здесь также приходится учитывать вероятность того, что инфекция с высокой вероятностью может быть вызвана не только пневмококками, но и оксациллинрезистентными стафилококками. Соответственно при грамположительной инфекции после фторхинолона может быть необходим ванкомицин или линезолид.

В случае диабетической нефропатии, приведшей к почечной недостаточности, следует обратить внимание на корректировку доз антибиотиков. При их правильном подборе (это детально расписано практически в каждом вкладыше и в справочниках) можно иногда использовать даже аминогликозиды, несмотря на то что одним из их побочных эффектов является нефротоксичность.

13.3. ПНЕВМОНИЯ ПРИ АГРАНУЛОЦИТОЗЕ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было	Цефалоспорины II, III поколения + амикацин + внутрь полимиксин + внутрь ципрофлоксацин

Схема продолжения 2

Предшествующая антибиотикотерапия	Ванкомицин (линезолид) + карбапенем или цефепим + внутрь либо системно ципрофлоксацин + внутрь полимиксин
Системный противогрибковый антибиотик	

Гематологи выделяют множество форм нарушения иммунитета. Некоторые из них могут сказываться на течении бронхолегочной патологии. В частности, при ряде поражений часто возникают пневмонии, вызванные *Pneumocista carinii*, поэтому в схемы лечения таких больных следует добавлять ко-тримоксазол (Бисептол, Септрин). В данном же разделе хотелось бы остановиться на лечении пневмонии у больных агранулоцитозом.

Существуют работы, что для возникновения инфекционно-воспалительных процессов недостаточно простого снижения числа лейкоцитов против норм. Инфекции появляются, когда лейкоциты падают ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Часто агранулоцитоз сопровождается лихорадкой, происхождение которой установить проблематично. Она может возникнуть как под влиянием гематологического заболевания, так и быть признаком инфекционного процесса. Независимо от этого, такие пациенты получают антибиотики. В мировой литературе выдвинуто множество различных предложений по антимикробной терапии при агранулоцитозах, а значит, наиболее рациональные схемы пока не отработаны. Мы будем исходить из того факта, что пневмония при агранулоцитозе — основная причина смерти. Соответственно алгоритмы строятся таким образом, чтобы максимально эффективно бороться со всеми возможными патогенами.

Чтобы гарантированно подавить грамположительную микрофлору, необходимы ванкомицин или линезолид, для перекрытия грамотрицательного спектра — карбапенем или цефепим. Также следует добавить противогрибковый препарат. В ряде публикаций описывают включение в схемы лечения амикацина, но нефротоксическое действие и ванкомицина, и аминогликозида в комбинации существенно возрастает. Чтобы подавить в просвете кишечника грамотрицательные бактерии, в том числе неферментирующие, внутрь назначают полимиксин, который системно не применяется. Другой способ усиления антибиотико-

терапии — назначить ципрофлоксацин, желательнее внутрь. Это также снизит вероятность поступления грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, из кишечника в системный кровоток. Кроме того, ципрофлоксацин при приеме *per os* окажет и системное действие.

Из предыдущего абзаца следует, что больной пневмонией на фоне агранулоцитоза должен принимать одновременно практически все антибиотики резерва. В связи с этим возникают два взаимосвязанных вопроса.

1. Насколько оправданна подобная массивная терапия?
2. Можно ли что-либо упростить?

Попробуем разъяснить свою позицию. Массивность назначений обусловлена тем, что терять уже нечего. Ведь по некоторым публикациям критерием эффективности антибиотикотерапии служит, например, число больных, оставшихся в живых через 2 нед. В ряде работ приводят цифры, что до 70% таких пациентов погибают. Что же касается возможных упрощений, то да, можно представить себе ситуацию, когда пациент с пневмонией на фоне агранулоцитоза получает цефалоспорин II, III поколения или ко-амоксиклав с антисинегнойным аминогликозидом плюс противогрибковый препарат. При одном условии — он должен прийти из дома и ничего из антибактериальных препаратов ранее не принимать. Тем не менее в большинстве случаев больному уже назначалась подобная упрощенная схема для профилактики инфекционных осложнений. И если на ее фоне возникает пневмония, то надо лечить антибиотиками резерва, как описано выше.

В схему лечения пневмонии при агранулоцитозе необходимо включать противогрибковую терапию. Причем речь идет не о пистатине или леворине, а о препаратах с системным действием.

13.4. ДЕСТРУКТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЛЕГКИХ

В этом разделе обсуждается антибиотикотерапия неспецифических (не туберкулез, не онкология и т.д.) деструктивных заболеваний легких. С точки зрения практики целесообразно разделять острую деструктивную пневмонию и абсцедирующую пневмонию. Во втором случае заболевание длится достаточно долго, для того чтобы вокруг полости сформировалась

капсула. Она ухудшает кровоснабжение патологического очага и к инфекционному процессу могут присоединиться анаэробы. Кроме того, при длительной болезни выше вероятность предшествующего лечения антибиотиками, что требует модификации терапии.

13.5. ДЕСТРУКТИВНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или ампициллин, бензилпенициллин, макролид, линкомицин, гентамицин, котримоксазол	Оксациллин + гентамицин; цефалоспорины I–III поколения ± гентамицин; ципрофлоксацин, ко-амоксиклав ± гентамицин	<i>Деструктивная пневмония на фоне полимерассоциированной инфекции:</i> ванкомицин (линезолид) ± цефалоспорины II, III поколения, ко-амоксициллин
<i>Схема продолжения 2</i>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины I поколения, ципрофлоксацин	См. Универсальная схема	
<i>Схема продолжения 3</i>		
Цефалоспорины II–IV поколения, ко-амоксиклав, фторхинолоны	См. Универсальная схема	

При острой деструктивной пневмонии у детей и относительно физически крепких больных (с учетом их возраста и сопутствующей патологии) патогенами часто выступают стафилококки. Если больной не получал антибиотики или ему назначали препараты без высокой антистафилококковой активности, то патогены с большой вероятностью будут чувствительны к оксациллину. У обсуждаемой категории больных грамотрицательные бактерии редко участвуют в развитии деструкции в легких на остром этапе.

Поэтому в качестве стартовой терапии в центральной районной больнице нередко эффективен даже оксациллин. В ста-

ционарах крупных городов лечение начинают, как правило, с цефалоспоринов. Цефазолин в отличие от оксациллина можно вводить только 2 раза в сутки, к тому же он достаточно дешев и эффективен. Цефалоспорины II, III поколения более дорогие. Они, как и ко-амоксиклав, активны не только против оксациллинчувствительных стафилококков, но и против грамотрицательных патогенов. Это полезно, если есть подозрения на генерализацию процесса. Такое возможно, когда выраженная длительная интоксикация ведет к нарушению проницаемости биологических барьеров и к выходу грамотрицательной микрофлоры из просвета кишечника в системный кровоток. Гентамицин позволяет бороться с «домашней» грамотрицательной микрофлорой более дешево. Другой допустимый вариант – назначение ципрофлоксацина. Этот фторхинолон позволяет бороться и со стафилококками (естественно, только с чувствительными к нему), и с вероятными грамотрицательными бактериями.

Если эмпирическая терапия оксациллином, ципрофлоксацином или цефалоспоридами была неэффективной, то лечение необходимо продолжать согласно алгоритму *Универсальная схема*. При сохранении грамположительных патогенов он подразумевает использование ванкомицина, линезолида или тедизолида.

Бывают клинические ситуации, когда ванкомицин или линезолид целесообразно назначить сразу. Речь идет о деструктивных пневмониях у больных с подключичным катетером (или эндопротезами сосудов). Стартовая терапия этими препаратами обусловлена тем, что основные возбудители при полимерассоциированных инфекциях – коагулазаотрицательные стафилококки. Они примерно в 50% случаев являются оксациллинрезистентными. Также необходимо помнить, что в таких случаях деструкция в легких лишь одно из проявлений стафилококковой септицемии. Патогены постоянно поступают в кровь с инфицированным катетером или протезом и могут формировать вторичные очаги деструкции не только в легких, но и в других органах и тканях. С точки зрения практики речь идет о сепсисе. Поэтому к лечению бывает необходимо добавить препараты, активные против грамотрицательной микрофлоры, поступающей из кишечника в результате нарушения проницаемости его стенки. Это могут быть цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав.

У другого контингента больных, а именно, ослабленных людей старшего возраста, в частности при хронической алкогольной интоксикации, этиологическим фактором острой деструктивной пневмонии нередко бывают клебсиеллы. Хотя нельзя исключить и стафилококки. Поэтому эмпирическая антибиотикотерапия должна сразу начинаться с цефалоспоринов II, III поколения, амоксициллина с клавулановой кислотой или ципрофлоксацина.

13.6. АБСЦЕСС ЛЕГКИХ И ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было или ампициллин, бензилпенициллин, макролид, линкомицин, ко-тримоксазол, гентамицин	Ко-амоксициллин + гентамицин; цефалоспорин II, III поколения + гентамицин
<i>Схема продолжения 2</i>	
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорин I поколения	См. <i>Универсальная схема</i>
<i>Схема продолжения 3</i>	
Цефалоспорины II–IV поколения, ко-амоксиклав, фторхинолоны	См. <i>Универсальная схема</i>
+ метронидазол	

Если попытаться оценить вероятного возбудителя абсцедирующей пневмонии или эмпиемы плевры, то можно с уверенностью сказать, что микрофлора при этих заболеваниях смешанная: грамположительная, грамотрицательная, анаэробная и нередко все одновременно. Поэтому для эмпирической антибиотикотерапии желательно применять цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав плюс аминогликозид плюс метронидазол. Плюс соблюдение основного принципа гнойной хирургии – дренирование очага тем или иным способом (начиная от постурального дренажа и кончая торакальной операцией). Если стартовое лечение оказалось неэффективным, последующие назначения должны соответствовать алгоритму *Универсальная схема* с добавлением метронидазола.

И одно заключительное замечание, касающееся лечения деструктивных процессов в легких. Следует помнить о том, что участвовать в инфекционном процессе могут и грибы, и микобактерии туберкулеза. Необходимо исключить также образование полости в результате распада опухоли.

Алгоритмы антибиотикотерапии в абдоминальной и гнойной хирургии, в урологии и гинекологии приведены в соответствующих разделах. Здесь же описывается назначение антимикробных препаратов для лечения послеоперационной пневмонии. При этом отдельно описаны как общие подходы, справедливые после любого оперативного вмешательства, так и некоторые особенности, характерные для того или иного раздела хирургии. Специально хотелось бы обратить внимание читателей, что «послеоперационная пневмония» и «госпитальная пневмония» не синонимы и рассматриваются отдельно, схемы выбора антибиотиков для них различаются.

14.1. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПНЕВМОНИИ

Основной принцип лечения послеоперационной пневмонии состоит в том, что антибиотик должен уничтожать вероятные патогены как в легких, так и в месте хирургического вмешательства.

Например, пневмония возникла после экстренной операции по поводу ограниченного перитонита. Вероятные патогены в брюшной полости — кишечная палочка и другие энтеробактерии, энтерококки, анаэробы. В легких же можно ожидать, как это ни парадоксально, бациллярные пневмококки, гемофильную палочку и реже что-нибудь типа кишечной палочки (последние могут

появиться в системном кровотоке и затем в легких из брюшной полости). Ведь больной только что поступил по скорой помощи, антибиотиков не получал, поэтому возбудителями являются его собственные эндогенные микробы, которые обитают в ЖКТ и легких. Без особой резистентности. А пневмония развилась не из-за высокой вирулентности микроорганизмов, а потому, что у ослабленного пациента из-за неадекватного обезболивания возникли гиповентиляция и как результат нарушение микроциркуляции в легких.

Давно известно, что лучший способ борьбы с послеоперационными пневмониями в отделениях абдоминальной хирургии, во-первых, хорошее обезболивание, во-вторых, ранняя активизация. Простые ампициллин с гентамицином в данной ситуации обеспечат лечение и локального перитонита, и пневмонии. Более надежно в этой комбинации заменить ампициллин на препараты, активные против продуцирующих β -лактамазы штаммов, т.е. на ко-амоксиклав или цефалоспорины II, III поколения.

Другая ситуация — пневмония на фоне разлитого перитонита, который уже безуспешно пытались лечить. Например, сначала ампициллином с гентамицином, а затем цефалоспорином II или III поколения. В условиях, когда хирургическое пособие и комплекс интенсивных мероприятий выполнен адекватно, тяжесть абдоминального процесса связана именно с устойчивостью микрофлоры. После предшествующего лечения вышеуказанными антибиотиками патогенами могут быть энтерококки (вероятно, *E. faecium*, он более резистентный), оксациллинрезистентные стафилококки, резистентные энтеробактерии (серрации, энтеробактер) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка, ацинетобактер). Наиболее эффективное эмпирическое назначение по поводу такого абдоминального сепсиса — ванкомицин (линезолид) с ципрофлоксацином или цефтазидимом (плюс метронидазол). При устойчивости к ципрофлоксацину или цефтазидиму ванкомицин можно комбинировать с карбапенемом или цефепимом³⁶.

А где же тут пневмония? Наверное, о ней на фоне ванкомицина с ципрофлоксацином (карбапенемом, цефепимом) и метро-

³⁶ Монотерапия этими антибиотиками с высокой вероятностью может привести к энтерококковому сепсису, при котором все равно потребуются ванкомицин.

нидазолом можно особенно не беспокоиться. Подобное лечение эффективно против всех возможных возбудителей, в том числе локализующихся и в легких. Когда (если) больной встанет и пойдет — пневмония разрешится.

Бывают моменты, когда выбор антибиотика диктуется именно тяжестью бронхолегочного процесса, а не хирургическим вмешательством. Например, при аппендэктомии часто не назначают антимикробные средства. Однако представим, что у пациента 65 лет с сахарным диабетом 2-го типа (на фоне ожирения) после успешной операции развилась пневмония.

Можно ли здесь игнорировать операционное поле как источник инфицирования? Если не беспокоиться о возможности стафилококкового нагноения раны, потому что хирург — высокопрофессиональный оператор, то, скорее всего, да.

А можно ли оставить без антибактериальной терапии пневмонию? Наверное, нет. Более того, из-за таких факторов риска, как пожилой возраст и сахарный диабет, необходимы не ампициллин с гентамицином, а цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав. Кстати, они же минимизируют риск раневой инфекции.

Именно необходимость учитывать патогены одновременно в легких и в области оперативного вмешательства и отличает послеоперационную пневмонию от госпитальной. При последней далеко не всегда надо думать, например, о микрофлоре мочевыводящих путей или кишечника.

14.2. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИИ В ОТДЕЛЕНИИ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было или ампициллин + гентамицин	Ко-амоксикциллин, цефалоспорины II, III поколения + гентамицин
<i>Схема продолжения 2</i>	
Цефалоспорины, ко-амоксиклав, фторхинолоны + метронидазол	Ципрофлоксацин, цефтазидим, карбапенемы, цефепим + ванкомицин/линезолид

Алгоритмы антибактериальной терапии пневмонии в отделении абдоминальной хирургии практически уже проанализированы выше. Тем не менее повторим вкратце. Если пневмония возникла после операции у пациента, ранее не получавшего антибиотика, или использовались ампициллин с гентамицином, то достаточно эффективной окажется комбинация ко-амоксиклава или цефалоспорина II, III поколения с гентамицином. Плюс метронидазол, так как при инфекционном процессе в брюшной полости необходимо подавлять анаэробы.

Если же больному проводилась длительная антибиотикотерапия, то нужно комбинировать препараты резерва, чтобы перекрыть одновременно весь спектр возможных патогенов. Против устойчивых грамположительных возбудителей (энтерококков, оксациллинрезистентных стафилококков) используют ванкомицин или линезолид. К нему против грамотрицательной микрофлоры добавляют средства, способные преодолеть резистентность энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий (цефтазидим, ципрофлоксацин, карбапенемы, цефепим). Хотя амикацин – мощный антибиотик против грамотрицательных возбудителей, включая синегнойную палочку, желательнее воздержаться от его назначения (и любого другого аминогликозида) вместе с ванкомицином, поскольку такое сочетание нефротоксично.

14.3. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИИ В ОТДЕЛЕНИИ УРОЛОГИИ

14.3.1. Пневмония на фоне пиелонефрита или мочекаменной болезни

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или гентамицин, уросептики, фторхинолоны	Ампициллин + гентамицин	<i>Группа риска:</i> ко-амоксиклав, цефалоспорины II, III поколения + гентамицин
Ампициллин + гентамицин	Ко-амоксиклав, цефалоспорины II, III поколения + гентамицин	

Схема продолжения 2	
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины I поколения	См. <i>Универсальная схема</i>
Схема продолжения 3	
Цефалоспорины II–IV поколения, ко-амоксиклав	См. <i>Универсальная схема</i>

Стартовая терапия пиелонефритов должна быть направлена против основных возбудителей этой патологии: кишечной палочки, энтерококков, протей, клебсиеллы, реже стафилококков. Ампициллин с гентамицином активны против «домашних», нерезистентных штаммов перечисленных патогенов. Эти же антибиотики эффективны и в отношении бактерий, вызывающих «домашнюю» пневмонию, — пневмококков и гемофильной палочки.

Однако пневмония у физически крепких пациентов молодого или среднего возраста после оперативного вмешательства по поводу мочекаменной болезни возникает редко. Чаще она бывает либо у пожилых больных, либо у пациентов с различными факторами риска, например с сахарным диабетом. Поэтому при возникновении пневмонии лучше использовать более активные препараты, но с тем же антимикробным спектром (кишечная палочка, энтерококки, клебсиелла, пневмококки, гемофильная палочка, стафилококки).

Этим требованиям полностью отвечает амоксициллин с клавулановой кислотой, к которому для усиления активности против грамотрицательной микрофлоры можно добавить гентамицин. Альтернативной ко-амоксиклаву служат цефалоспорины II, III поколения. Они высокоэффективны при «домашних» пневмониях и при эмпирической терапии пиелонефритов, хотя официально считается, что не действуют на энтерококки (вместе с аминогликозидом³⁷, может, и действуют). Напоминаем, что уросептики и фторхинолоны, которые широко применяют в урологии, неактивны против пневмококков и энтерококков, поэтому

³⁷ У микробиологов есть специальное понятие — энтерококки с высоким уровнем резистентности к гентамицину. Именно такие энтерококки не ответят на назначение комбинации аминогликозида с цефалоспорином II, III поколения, но их немного.

мы не рекомендуем их назначать для стартовой эмпирической терапии пневмонии на фоне пиелонефрита.

При неэффективности стартовой схемы или же при развитии пневмонии на фоне антибиотикотерапии резервными препаратами лечение следует продолжать в соответствии с алгоритмом *Универсальная схема*.

14.3.2. Пневмония у больных с мочевыми катетерами

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Фторхинолоны, аминогликозид	Ципрофлоксацин или антисинегнойный аминогликозид + ко-амоксиклав или цефалоспорины II, III поколения
<i>Схема продолжения 2</i>	
Цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав + ципрофлоксацин либо антисинегнойный аминогликозид, цефтазидим, карбапенемы, цефепим	См. <i>Универсальная схема</i>

Часто в отделениях урологии лежат пациенты с различного рода катетерами. На катетерах любит жить синегнойная палочка и ее родственники. Как правило, здесь не происходит генерализации инфекции и с ней удастся справиться при восстановлении естественного пассажа мочи после удаления трубки. Естественно, такие пациенты часто получают антисинегнойные препараты — фторхинолон и реже цефтазидим, еще реже тобрамицин, амикацин или карбапенемы. Если пневмония возникла на фоне антисинегнойной терапии ципрофлоксацином или аминогликозидом, то, как это ни парадоксально, возбудителем может быть банальный пневмококк, который к ним природно устойчив. Поэтому прежде чем назначать карбапенемы или ванкомицин, в схему лечения следует ввести амоксициллин с клавулановой кислотой или цефалоспорины II, III поколения, не отменяя антисинегнойный препарат³⁸. Формально против пневмококков эффективен

³⁸ «Респираторные» фторхинолоны обладают активностью против пневмококков и грамотрицательных бактерий, но их антисинегнойное действие меньше.

и бензилпенициллин, но кроме синегнойной палочки на катетере и пневмококка в легких могут быть и другие микробы. Поэтому лучше дать антибиотики более широкого спектра.

Если же пневмония развилась на фоне цефалоспоринов II, III поколения, ко-амоксиклава или их комбинации с ципрофлоксацином либо после цефтазидима, карбапенемов, цефепима, то речь идет о суперинфекции. Наиболее типичный вариант суперинфекции, особенно после цефтазидима, цефепима и карбапенемов, это устойчивая грамположительная микрофлора, энтерококки и оксациллинустойчивые стафилококки. Поэтому к антисинегнойному антибиотику надо добавить ванкомицин. Другой вариант суперинфекции – полирезистентная грамотрицательная микрофлора. Тогда необходима помощь микробиологической лаборатории. Если она не доступна, то приходится долго и дорого перебирать антибиотики грамотрицательного резерва (некоторые подсказки были в п. 4.4: *Признаки устойчивости к β -лактамным антибиотикам*). Реже суперинфекция бывает грибковой этиологии. В общем, см. *Универсальная схема*.

14.3.3. Пневмония на фоне урологических реконструктивных операций

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
Цефалоспорины II, III поколения либо ко-амоксиклав + аминогликозид или ципрофлоксацин	См. <i>Универсальная схема</i>

Реконструктивные пластические операции в урологии весьма трудоемки и требуют высокой техники от оператора. Поэтому для сохранения результатов столь ювелирной работы желательна профилактика послеоперационных осложнений с применением комбинации цефалоспоринов II, III поколения или ко-амоксиклава с антисинегнойным аминогликозидом (тобрамицин, амикацин) или ципрофлоксацином. Такое назначение

чем у ципрофлоксацина, и они существенно дороже. Поэтому делать прогнозы об их реальном использовании при пневмониях в отделениях урологии пока преждевременно.

сведет к минимуму риск развития уроинфекции, инфекции в области операции и послеоперационной пневмонии. К тому же эта схема не относится к разряду дорогостоящих, по крайней мере если сравнивать с цефтазидимом, цефепимом или карбапенемами. В тех редких случаях, когда пневмония все-таки возникнет, ее следует лечить антибиотиками резерва согласно алгоритму *Универсальная схема*.

14.4. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИИ В ОТДЕЛЕНИИ СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
Схема 1 (пневмония без признаков генерализации инфекции)	
Не было или оксациллин, ампициллин, цефазолин	Цефалоспорины II, III поколения, ко-амоксиклав + гентамицин
Схема продолжения 2 (признаки генерализации инфекции на фоне эндопротезов или катетеров)	
Не было или оксациллин, цефазолин	Ванкомицин + цефалоспорины II, III поколения
Схема продолжения 3	
Цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав	См. <i>Универсальная схема</i>

Основной патоген, для борьбы с которым назначают антибиотики в сосудистой хирургии, — стафилококк. В связи с этим большинство пациентов должны профилактически или с лечебной целью получать оксациллин или цефазолин. Однако их недостаток в том, что у первого из них вообще нет активности против гемофильной палочки и другой грамотрицательной микрофлоры, а второй разрушается β -лактамазами грамотрицательных бактерий.

Поэтому если возникла пневмония, но отсутствуют другие признаки генерализации стафилококковой инфекции, то можно назначить цефалоспорины II, III поколения. Они активны в отношении «домашних» грамотрицательных возбудителей. Сходными свойствами обладает амоксициллин с клавулановой кислотой, хотя на его фоне чаще возникают расстройства ЖКТ. У пациентов группы риска (сахарный диабет, другие

сопутствующие заболевания) профилактическую антибиотикотерапию, не дожидаясь пневмонии, лучше сразу начать с цефалоспоринов II, III поколения. Наиболее экономичный вариант — пероральные цефаклор, цефуроксим аксетил, ко-амоксциллин. К β -лактамам для усиления их активности против грамотрицательных микроорганизмов иногда добавляют гентамицин.

Если терапия цефалоспоридами II, III поколения или ко-амоксиклавом оказалась безуспешной, то лечение продолжают согласно алгоритму *Универсальная схема*. В соответствии с ним при грамположительной инфекции необходимо назначать ванкомицин, потому что стафилококки уже сами по себе оксациллинрезистентные штаммы. К нему, чтобы обезопаситься от грамотрицательных бактерий, следует добавить цефалоспорины расширенного спектра. А в случае резистентной грамотрицательной инфекции применяют цефтазидим с антисинегнойным аминогликозидом, карбапенем, ципрофлоксацин или цефепим.

Иногда ванкомицин целесообразно назначить немедленно, не дожидаясь бактериологических результатов. Речь идет о признаках системной воспалительной реакции (гектическая лихорадка, очаги деструкции в легких) на фоне эндопротезов сосудов. Дело в том, что основные возбудители при полимерассоциированных инфекциях — коагулазаотрицательные стафилококки, например эпидермальный. Среди них доля оксациллинрезистентных штаммов достигает 50%. Кстати, то же правило — немедленно назначить ванкомицин — вступает в действие и при генерализации инфекции на фоне подключичного катетера, шунтов в нейрохирургии или бактериального эндокардита протезированного клапана сердца.

14.5. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИИ В ОТДЕЛЕНИИ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендация
<i>Схема антибиотикотерапии пневмонии при стрептококковых и стафилококковых инфекциях</i>	
Оксациллин, ампициллин, цефазолин, цефалексин, бензилпенициллин, макролид	Цефалоспорины II, III поколения, ко-амоксиклав + аминогликозид

Схема антибиотикотерапии пневмонии при хроническом остеомиелите		
Ципрофлоксацин	<i>Внебольничная пневмония:</i> ципрофлоксацин + ампициллин, цефазолин или макролид	<i>Госпитальная пневмония:</i> см. <i>Универсальная схема</i>
Схема антибиотикотерапии пневмонии при инфекциях аноректальной области		
Ампициллин + гентамицин	См. <i>Пневмония в абдоминальной хирургии</i>	

В отделении гнойной хирургии по этиологическому признаку следует выделять три основные категории заболеваний. Во-первых, это стафилококковые поражения (панариции, флегмоны, маститы, остеомиелиты). Во-вторых, стрептококковые инфекции (рожистые воспаления). В-третьих, гнойные процессы аноректальной области, при которых высеваются кишечная палочка, энтерококк, стафилококки, анаэробы (параректальные абсцессы, свищи и т.д.). Для каждой из этих патологий существует собственная стартовая схема антибиотикотерапии, но при возникновении пневмонии есть много общих закономерностей в выборе противомикробных средств.

Рожистые воспаления можно лечить бензилпенициллином, ампициллином, пероральными цефалексином и цефадроксолом, макролидами (даже эритромицином), цефазолином, а при стафилококковых инфекциях рекомендуют использовать оксациллин или тот же цефазолин. Все эти антибиотики недостаточно активны против гемофильной палочки, которая служит частым возбудителем пневмоний даже в стационарах, и другой грамотрицательной микрофлоры. Поэтому при возникновении воспалительного процесса в легких рекомендуемая замена — комбинация гентамицина с цефалоспорином II, III поколения или ко-амоксиклавом. При неэффективности данных препаратов следует обратиться к алгоритму *Универсальная схема*.

В схемах лечения остеомиелита на определенном этапе в качестве антистафилококкового препарата фигурирует ципрофлоксацин. (Только здесь, во всех других местах — это антибиотик «грамотрицательного резерва».) У него есть пробел в антимикробном спектре — пневмококки. Поэтому прежде чем

подозревать госпитальную пневмонию на фоне терапии ципрофлоксацином, следует реально оценить клиническую картину. Может быть, больной последние 10 лет остеомиелит ничем не лечил, все эти годы работал, при госпитализации продолжал гулять на больничном дворе. И вдруг после раннего апрельского загара у него развилась пневмония... В таком случае можно попробовать на 2–3 дня добавить к терапии ципрофлоксацином антибиотик, в спектр которого входят пневмококки (ампициллин, цефазолин, макролид). Если процесс в легких будет разрешаться, продолжать лечение. В других клинических ситуациях необходимо подозревать госпитальную микрофлору и назначать соответствующие препараты резерва.

Базовыми антибиотиками для терапии гнойной патологии в аноректальной области служат ампициллин с гентамицином. Такая комбинация перекрывает и пневмококки, и гемофильную палочку. Поэтому «домашние» пневмонии на фоне указанного лечения возникают редко. Если инфекционно-воспалительный процесс в легких все-таки есть и не разрешается при текущей антибиотикотерапии, необходимо использовать схему лечения пневмонии в абдоминальной хирургии, ведь патогены в проктологии и при перитонитах одни и те же.

ГОСПИТАЛЬНАЯ, ИЛИ НОЗОКОМИАЛЬНАЯ, ПНЕВМОНИЯ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или ампициллин, макролиды, линкомицин, клиндамицин, фторхинолон без антипневмококковой активности, ко-тримоксазол, гентамицин, линкомицин	Если не использовались ранее: ампициллин; цефазолин; макролид (азитромицин, кларитромицин)	
	Больные группы риска или ранее использовались ампициллин, макролиды: цефалоспорины II, III поколения; ко-амоксиклав; «респираторный» фторхинолон	
<i>Схема продолжения 2</i>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины I поколения	См. Универсальная схема	Атипичная пневмония: макролид
<i>Схема продолжения 3</i>		
Цефалоспорины II–IV поколения, ко-амоксиклав, фторхинолоны	См. Универсальная схема	Атипичная пневмония: макролид
± флуконазол, кетоконазол		

Еще раз повторим определение ВОЗ госпитальной инфекции (и пневмонии): «...это тот инфекционно-воспалительный процесс, который возник не ранее чем через 48 ч после посту-

пления больного в стационар». Согласно последним установкам, госпитальные пневмонии подразделяют на две категории: «ранние» и «поздние». Тем не менее при более внимательном рассмотрении оказалось, что нам в данном параграфе описывать практически нечего. Потому что алгоритмы лечения «ранних» госпитальных пневмоний совпадают с теми, что приведены в п. 12.2. А назначения при «поздней» госпитальной пневмонии рассмотрены в гл. 13–14.

Рекомендации Американского торакального общества. В качестве дополнительной проверки предлагаемых схем лечения «госпитальной» пневмонии можно сопоставить их с рекомендациями Американского торакального общества (они переведены на русский язык). Оказалось, что разные исходные предпосылки в конечном итоге ведут к сходным схемам терапии.

Во-первых, одно из отличий в препаратах заключается в том, что в настоящей книге антианаэробным средством является не клиндамицин, а метронидазол. (Клиндамицин достаточно часто вызывает нарушения микроэкологии ЖКТ, вплоть до псевдомембранозного колита.)

Во-вторых, за океаном более широко рекомендуют антисинегнойные пенициллины в комбинации с ингибиторами β -лактамаз, например пиперациллин/тазобактам. Из наших алгоритмов они исключены, потому что по эффективности уступают карбапенемам, а их цена в России равняется стоимости последних (см. п. 4.2: *Защищенные пенициллины*).

В-третьих, некоторые американские алгоритмы при высоком риске стафилококковой инфекции (например, при пневмонии на фоне сахарного диабета) предусматривают сначала назначить ванкомицин, а потом, если имеется чувствительность к оксациллину, отменить гликопептид. Возможно, терапевтически это эффективней, чем назначение более простого стартового антибиотика, как это описано в данной книге. Выражение «возможно» подразумевает отсутствие конкретных фактов. Вместе с тем эмпирическое назначение ванкомицина без серьезных терапевтических оснований противоречит принципу предотвращения селекции устойчивой микрофлоры. Наверное, уместно напомнить, что в некоторых клиниках США доля ванкомицинустойчивых штаммов среди энтерококков уже сегодня достигает 20%.

Цефалоспорин III поколения плюс макролид. Отдельно следует сказать о такой схеме лечения «тяжелой пневмонии в стационаре», как одновременное назначение цефалоспориона III поколения и макролида. Бывает, ее у нас обсуждают, иногда ссылаясь на американские первоисточники, иногда нет. Мы специально привлекаем внимание к тому, что происхождение схемы американское, более того, с Юга США. Болота низовий Миссисипи, жара 45 °С, влажность 100%, в помещениях за счет кондиционеров температура 18 °С... *Мыслей о болезни легионеров не возникает?* Разработчики схемы вполне логично рекомендуют эмпирически назначать макролид против широко распространенных в тех условиях внутриклеточных патогенов и цефалоспорин III поколения против пенициллинустойчивых пневмококков, которых там тоже много. Иначе говоря, схема «цефалоспорин III поколения плюс макролид» разработана не для лечения в реанимации госпитальной пневмонии, вызванной резистентными штаммами. Она для эмпирической терапии только что госпитализированных больных с внебольничной пневмонией в конкретном географическом регионе.

В отечественных условиях эмпирически назначать препарат против внутриклеточных возбудителей пневмонии следует, наверное, на Юге России, например в Ростове-на-Дону, который расположен в низовьях Дона. Правда, там мало пенициллинустойчивых пневмококков, поэтому без цефалоспориона III поколения в качестве стартового антибиотика можно обойтись. На остальной территории страны, скорее, следует обсуждать не жару 45 °С и влажность 100%, а континентальный климат разной степени выраженности, т.е. сухой воздух и периодические температуры сильно ниже нуля. Да и с кондиционерами у нас как-то пока не очень...

Группы риска или предшествующая антибиотикотерапия? Более существенными, чем расхождения в наборе антибиотиков, представляются различия в исходных предпосылках, заложенных в рекомендации Американского торакального общества и в алгоритмы настоящей книги. Рекомендации торакального общества базируются на выделении групп риска больных. Например, учитывают сроки развития пневмонии после поступления в стационар, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием

антибиотиков или стероидов. Это позволяет с некоторой вероятностью указать на предполагаемого возбудителя.

В наших же алгоритмах оценка вероятного возбудителя базируется не только на факте, например, наличия сахарного диабета, абдоминальной операции или абстрактной предыдущей антибиотикотерапии. Принципиально важным считается конкретное влияние ранее назначенных противомикробных средств на перечень вероятных патогенов. Если при том же диабете пациент последние месяцы не получал ничего эффективнее ампициллина, то в отличие от американских рекомендаций мы считаем, что при пневмонии у него вполне можно использовать цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав. Ванкомицин же остается лишь для тех случаев, когда предполагается наличие оксациллинустойчивых стафилококков. Это и дешевле, и позволяет уменьшить «селекционное давление» антибиотиков резерва на микрофлору.

Можно проанализировать и другой пример — такой фактор риска из рекомендаций торакального общества, как длительное пребывание больного в блоке интенсивной терапии. Да, конечно, существует вероятность того, что в этом отделении циркулирует конкретный полирезистентный штамм стафилококка или синегнойной палочки. В условиях, когда обслуживающий персонал пользуется вафельными полотенцами вместо бумажных или плохо просушивается интубационное оборудование, один больной заражается от другого при «помощи» медиков. Вроде бы задача для больничного эпидемиолога. Однако в каждой больнице все видят собственными глазами, что эти реанимационные штаммы не вызывают заболевание у врача или медсестры³⁹. И вовсе не потому, что у медиков иммунитет нормальный, а у пациентов ослабленный. Молодой джептльмен, поступивший в бессознательном состоянии после автокатастрофы на джипе «Гранд-Чероки», тоже имеет хороший иммунитет.

Дело в том, что полирезистентные патогены с точки зрения биохимии глубоко несчастные мутанты, искалеченные антибио-

³⁹ Если недостаточно аргументированно выглядит ссылка на то, с чем сталкиваемся каждый день, можно указать, например, весьма обстоятельную отчетственную работу, в которой показано, что медицинский персонал не является носителем полирезистентных штаммов, вызвавших гнойно-септические осложнения с летальным исходом [Белокрысенко С.С., 1990].

тиками и способные выжить, только если нет конкуренции со стороны нормальной микрофлоры. Поэтому фактором риска служит не само пребывание в отделении интенсивной терапии, как указано в рекомендациях торакального общества, а то, что по факту поступления в реанимацию больному обязательно вводят антибиотик широкого спектра, в основном цефалоспорины расширенного спектра или карбапенемы. Они устраняют нормальных микробов — конкурентов резистентных штаммов. В качестве иллюстрации можно привести известный факт, что в одной и той же больнице уровень резистентности патогенов в кардиореанимации бывает существенно ниже, чем в «общей» реанимации при сходной частоте инвазивных методов. Одно из возможных объяснений — кардиологи значительно аккуратнее назначают антибиотики, да и те нередко — ампициллин с гентамицином при «застойных» пневмониях.

Поскольку у каждого антибиотика свои собственные пробелы в спектре активности, то и селекция устойчивых микроорганизмов под влиянием разных препаратов имеет особенности. В результате появляется множество схем лечения госпитальных пневмоний (да и любой инфекции), даже если факторы риска совпадают с таковыми из рекомендаций Американского торакального общества. Алгоритмы книги учитывают конкретное влияние предшествующих антимикробных средств. Так, при грамтрицательной инфекции после цефазолина может быть эффективен цефотаксим, а не наоборот. После цефотаксима — цефтазидим, после цефтазидима — карбапенем или цефепим, после карбапенема или цефепима — ципрофлоксацин или амикацин (или крайне редко ко-тримоксазол).

Простое же указание факторов риска — «предшествующая антибиотикотерапия», или «длительное пребывание в блоке интенсивной терапии», или «абдоминальная операция» — слишком расплывчато и не позволяет выбрать из множества препаратов один-единственный, который обеспечит оптимальную терапевтическую и экономическую эффективность лечения и не приведет к возникновению в отделении эпидемиологической вспышки *Stenothrophomonas maltophilia*, продуцирующей металлозависимые β -лактамазы, которые гидролизуют от ампициллина до карбапенемов.

16

АЛГОРИТМЫ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ
БРОНХИТОВ

16.1. ОСТРЫЙ БРОНХИТ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было или фторхинолон без антипневмококковой активности, ко-тримоксазол, гентамицин, линкомицин	Макролид (азитромицин, кларитромицин); ампициллин; цефазолин
	<i>Больные группы риска:</i> цефалоспорины II, III поколения; ко-амоксиклав; «респираторный» фторхинолон
<i>Схема продолжения 2</i>	
Макролид; ампициллин ± гентамицин	Цефалоспорины II, III поколения; ко-амоксиклав; «респираторный» фторхинолон

Обсуждать антибиотикотерапию острых бронхитов сложно, так как существуют оценки, что примерно в 50% случаях острые бронхиты имеют вирусную этиологию и, следовательно, антибиотики бесполезны. Более того, есть работы, в которых показано, что при острых бронхитах исход лечения не зависит от того, какие противомикробные средства назначались и назначались ли они вообще. Однако в этих работах не выделяли группы риска, с помощью рентгенограммы исключали пневмонии и оценивали не длительность терапии, а только исходы, т.е. выздоровел больной рано или поздно либо нет.

Поэтому авторы не склонны безоговорочно отвергать практический опыт участковых врачей, которые, не обращая внимания на научные изыски, иногда назначают при остром бронхите антибиотики. Сюда относятся большие группы риска, а также обычные пациенты, если болезнь протекает тяжело или затягивается. И действительно, не делая рентгенограмму (рентгеновский аппарат домой притащить сложно, а также больного человека с температурой по улице на рентген в поликлинику тоже не очень-то погонишь), трудно понять, то ли у пациента тяжело протекающий острый бронхит, то ли стертая форма бронхопневмонии. Точно так же в амбулаторной службе проблематично провести грань, где вирусы, а когда уже присоединился бактериальный компонент.

Если уж принято решение назначить антибиотики, то необходимо понять, против каких патогенов. При острых бронхитах, кроме вирусов, бактериальными возбудителями являются те же пневмококки, гемофильная палочка и внутриклеточные микроорганизмы, что и при «домашних» пневмониях. Поэтому алгоритмы антибиотикотерапии обоих клинических состояний одинаковы (см. п. 12.2: «Домашние» пневмонии», схема 1--2).

Теоретически в случае острого бронхита предпочтение можно отдать макролидам. Это связано с тем, что β -лактамы неактивны против внутриклеточных патогенов, которые здесь, согласно литературе, встречаются чаще, чем при пневмониях. Правда, уже упоминалось, что имеется расхождение между эффективностью терапии и диагностикой хламидий и микоплазм (см. п. 1.3: *Внутриклеточные возбудители*). На практике это проявляется тем, что острые бронхиты нередко успешно лечатся ампициллином или цефазолином, цефалоспорином II поколения, амоксициллином с клавулановой кислотой.

Тем не менее при острых бронхитах макролиды можно выдвинуть на 1-е место по еще одной причине. Это позволяет предотвратить резистентность к тем антибиотикам, которые назначают при лечении других состояний. Так, ампициллин с гентамицином и ко-амоксиклав — оптимальные стартовые антибиотики в абдоминальной хирургии, при пиелонефритах и в гнойной хирургии аноректальной области. Цефалоспорины II и III поколения при-

меняют для стартовой терапии жизнеугрожающих состояний и при более легкой патологии, но у больных группы риска. Если ограничить использование β -лактамов при острых бронхитах, когда вместо них можно применять макролиды, то они дольше сохраняют свою эффективность там, где замену для них найти трудно. А макролиды, кроме как при «домашней» инфекции дыхательных путей, ни в одном из алгоритмов не встречаются.

Среди макролидов благодаря повышенной активности против *Haemophilus* предпочтение следует отдавать азитромицину (Сумамед) или кларитромицину (Клацид, Фромелид, Клабак). Удобно и то, что Сумамед назначают короткими курсами. Если же назначался другой макролид, который оказался неэффективен, то продолжение терапии должно быть направлено против гемофильных палочек и другой грамотрицательной микрофлоры. Этому условию отвечают пероральные ампициллин (хотя его разрушают β -лактамазы) и в большей степени цефалоспорины II поколения и амоксициллин с клавулановой кислотой. Парентерально можно вводить те же препараты или цефазолин.

Еще раз хотим обратить внимание на то, что было написано при обсуждении пневмоний: гентамицин, ципрофлоксацин (Цифран, Ципролет и т.д.), ко-тримоксазол (Бисептол, Септрин) в качестве монотерапии при «домашней» бронхолегочной патологии часто неэффективны.

При выборе антибиотиков из экономических соображений предпочтение следует отдавать пероральным препаратам. Цефалоспорины и современные макролиды хорошо переносятся больными, тогда как при назначении ампициллина или ко-амоксиклава у пациентов значительно чаще возникают расстройства со стороны ЖКТ.

16.2. ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХИТОВ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было или ампициллин, бензилпенициллин, макролид, фторхинолон без антипневмококковой активности, ко-тримоксазол, гентамицин, линкомицин	Цефалоспорин II, III поколения; ко-амоксиклав; «респираторный» фторхинолон; макролид (азитромицин, кларитромицин)

При обострении хронических бронхитов внутриклеточные патогены существенной роли не играют. Здесь основными возбудителями выступают пневмококки, гемофильная палочка и другие грамотрицательные бактерии, стафилококки. Грамотрицательные бактерии и стафилококки продуцируют β -лактамазы, поэтому при данной патологии ампициллин эффективен лишь против половины вероятных возбудителей. Там же видно, что не лучше и макролиды без антигемофильной активности, а это все, кроме азитромицина (Сумамед) и кларитромицина (Клацид).

Поэтому при лечении обострений хронических бронхитов наиболее оптимальным решением, в том числе по экономичности, будет пероральный прием цефалоспоринов II поколения (Зиннат, Цеклор) или амоксициллина с клавулановой кислотой (Амоксиклав, Аугментин). Если пациент не может принимать лекарства внутрь по каким-либо причинам, допустимо парентеральное введение антибиотиков той же группы. Среди макролидов приемлемой противомикробной эффективностью около 70% патогенов обладают лишь азитромицин (и кларитромицин). Следует отметить, что ко-амоксиклав по сравнению с цефалоспоридами и «новыми» макролидами чаще вызывает расстройства ЖКТ.

В очередной раз укажем, что назначение фторхинолонов без антипневмококковой активности (ципрофлоксацин и др.) в качестве эмпирической терапии бронхолегочной патологии может привести к неудаче. Напротив, фторхинолоны с антипневмококковой активностью, например левофлоксацин (Таваник) и моксифлоксацин (Авелокс), высокоэффективны при инфекциях нижних дыхательных путей у больных группы риска, в частности у пожилых. Правда, сейчас эти препараты самые дорогие из пероральных противомикробных средств. Кроме того, необходимо помнить о предотвращении устойчивости микробов к антибиотикам. Когда фторхинолоны широко применяют в амбулаторной практике, то из-за полной перекрестной резистентности внутри группы они теряют свое значение при борьбе с полирезистентной жизнеугрожающей инфекцией в отделениях интенсивной терапии.

17.1. СТРЕПТОДЕРМИИ, РОЖИСТЫЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
Не было или аминогликозиды, фторхинолоны	Цефазолин, цефалексин, цефадроксил, бензилпенициллин, ампициллин, макролид

Поскольку возбудителями данной патологии служат стрептококки, чувствительные ко всему (кроме аминогликозидов и фторхинолонов), то больному можно назначить даже бензилпенициллин. Однако его инъекции надо делать 4–6 раз в день. Не самый удобный вариант и 4 инъекции ампициллина. Цефазолин можно вводить 2 раза в сутки. А еще проще и дешевле дать больному пероральные антибиотики: макролиды, цефалексин или цефадроксил. Правда, с позиции долговременной политики предотвращения резистентности макролиды лучше оставить в качестве препаратов для лечения острой инфекции дыхательных путей. Так, в Финляндии удалось снизить резистентность к макролидам за счет прекращения их использования при инфекциях кожи и мягких тканей.

Стоит отметить, что в предыдущем абзаце при сравнении ампициллина и цефазолина мы обсуждали кратность введения

в терминах удобства. Это достаточно серьезный показатель, влияющий на эффективность лечения. Ведь если на посту у медсестры 30 больных и хотя бы половине из них надо сделать инъекции ночью, то препарат имеет шанс попросту не оказаться в организме пациента с соответствующими терапевтическими последствиями. Люди есть люди, и могут быть сбои. В результате антибиотики с одинаковым спектром, но разной кратностью введения могут отличаться по эффективности.

17.2. ФУРУНКУЛЕЗ, ФЛЕГМОНЫ, МАСТИТЫ, ПОСТИНЪЕКЦИОННЫЕ АБСЦЕССЫ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или бензилпенициллин, макролид, линкомицин, ампициллин	Оксациллин; цефазолин; <i>внутри</i> : цефалексин	<i>Группа риска</i> : цефалоспорины II, III поколения; ко-амоксиклав <i>Нагноение эндопротезов</i> : ванкомицин
<i>Схема продолжения 2</i>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины, ко-амоксиклав	См. <i>Универсальная схема</i>	

В подавляющем числе случаев возбудителем при перечисленных заболеваниях являются стафилококки. Более 80% штаммов этих микробов продуцируют пенициллиназы, разрушающие бензилпенициллин и ампициллин. Поэтому стартовая антибиотикотерапия указанных инфекций мягких тканей должна начинаться с антибиотиков, устойчивых к пенициллиназе. Это может быть оксациллин или цефазолин. Иногда при угрозе генерализации инфекции у больных группы риска, например при обширной флегмоне на фоне сахарного диабета, целесообразно сразу назначать цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав. Если подобная терапия оказалась неэффективна, лечение следует продолжать согласно алгоритму *Универсальная схема*. Он предусматривает для борьбы с оксациллинрезистентными (цефазолинрезистентными,

аминогликозидрезистентными, да и вообще полирезистентными) стафилококками назначение ванкомицина. Естественно, перед тем, как заниматься эскалацией антибиотикотерапии, необходимо полноценное дренирование очага инфекции. Тогда может оказаться, что антибиотики резерва не нужны.

На догоспитальном этапе против стафилококков в качестве стартовой терапии могут назначать макролиды. Это работает до тех пор, пока у стафилококков к ним в амбулаторном звене нет устойчивости. Но в стационарах крупных городов это маловероятно. Более того, мы уже упоминали опыт скандинавских стран, когда исключение макролидов из хирургической практики позволило уменьшить резистентность к этим препаратам.

Бывают ситуации, когда заботиться о предотвращении резистентности и экономии денег нельзя. Речь идет о нагноении эндопротезов, будь то искусственные суставы, сосуды или клапаны сердца. С огромной вероятностью нагноение вызвано коагулазаотрицательными стафилококками, которые по сравнению с золотистыми намного чаще устойчивы к оксациллину. Да и золотистые стафилококки в учреждениях, где ведут таких больных, тоже часто бывают оксациллинрезистентными. Учитывая риск для больного и профиль резистентности вероятного патогена, терапию таких нагноений лучше сразу начинать с ванкомицина.

17.3. ОСТЕОМИЕЛИТЫ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или бензилпенициллин, макролид, линкомицин, ампициллин	Цефалоспорины I поколения (оксациллин + гентамицин)	<i>Группа риска:</i> цефалоспорины II, III поколения
<i>Схема продолжения 2</i>		
Цефалоспорины	<i>Местный процесс:</i> ципрофлоксацин ± метронидазол	<i>Группа риска или генерализация:</i> ванкомицин
<i>Схема продолжения 3</i>		
Ципрофлоксацин	См. Универсальная схема	

Схема 1, стартовая. Причиной остеомиелита тоже являются стафилококки. Поэтому с точки зрения микробиологии необходимо использовать подходы к антибиотикотерапии, которые уже были описаны в предыдущем параграфе. Однако при лечении остеомиелита есть и две особенности. Первая обусловлена тем, что из-за локализации патологического процесса в костной ткани некоторые препараты, в частности оксациллин, не всегда создают адекватные концентрации в очаге инфекции. (Хотя в педиатрии при гематогенных остеомиелитах оксациллин с гентамицином применяют достаточно успешно.) В связи с этим оптимальным по цене и эффективности стартовым лечением остеомиелита представляются цефалоспорины I поколения — пероральный цефалексин или инъекционный цефазолин. При процессе, протекающем с выраженной интоксикацией и признаками генерализации инфекции, особенно у пациентов группы риска (сахарный диабет, пожилой возраст), можно назначать цефалоспорины II или III поколения.

Схемы продолжения 2 и 3. Вторая особенность лечения остеомиелита состоит в измененном продолжении терапии. Если очаг инфекции невелик, признаки интоксикации отсутствуют, а стартовая терапия цефалоспоридами оказалась неудачной, то сразу переходить на ванкомицин не надо. Можно попробовать назначить фторхинолон, а именно, цiproфлоксацин, внутрь. (В педиатрии фторхинолоны запрещены!) Он великолепно проникает в костную ткань, эффективен против многих штаммов оксациллинрезистентных стафилококков (если массово не использовался в данном отделении), его пероральные формы весьма доступны по цене. Поскольку больных остеомиелитом, которые не ответят на лечение цефалоспоридами в сочетании с грамотным хирургическим пособием, набирается немного, то цiproфлоксацин будет использоваться лишь изредка, следовательно, можно не опасаться роста резистентности стафилококков к нему. Недостатком фторхинолонов считается низкая активность против анаэробов, поэтому при выраженной деструкции костной ткани и секвестрации целесообразно включить в терапию метронидазол. При безуспешном лечении цiproфлоксацином все равно надо назначать ванкомицин. Так же, как и при признаках генерализации процесса.

В редких моментах при остеомиелите патогенами выступают граммотрицательные бактерии. Для борьбы с этими возбудителями антибиотики необходимо подбирать в соответствии с алгоритмом *Универсальная схема*.

Специально хотелось бы обсудить допустимость использования линкомицина. Традиционно считается, что это эффективный антибиотик для лечения остеомиелита, в первую очередь из-за хорошей проницаемости в костную ткань. Однако за те многие десятилетия, что прошли с момента внедрения линкомицина (и других линкозамидов, в том числе клиндамицина) в медицинскую практику, многое изменилось. *Во-первых*, он существенно уступает по антистафилококковой активности даже оксациллину, не говоря уже о ципрофлоксацине и тем более ванкомицине. *Во-вторых*, сегодня многие антибиотики (фузидин, цефалоспорины, ципрофлоксацин) не хуже, если не лучше, чем линкомицин, проникают в костную ткань. *В-третьих*, при длительном применении линкозамиды значительно чаще многих современных антибактериальных средств вызывают нарушения микроэкологии ЖКТ, вплоть до псевдомембранозного колита. Сегодня получается, что врач, назначая линкомицин, попросту затягивает время до назначения эффективных и достаточно дешевых препаратов, рискует возникновением осложнений, хронизацией процесса, увеличивает длительность госпитализации. Все это, естественно, не лучшим образом отражается на общей стоимости лечения остеомиелита.

Иногда при стафилококковых процессах назначают рифампицин, которых в некотором проценте случаев активен против оксациллинрезистентных стафилококков. Соответственно теоретически его можно было бы предложить наряду с ципрофлоксацином вместо ванкомицина для терапии местных хронических остеомиелитов. Вместе с тем устойчивость к рифампицину развивается очень быстро — через несколько дней после его назначения больному. Поэтому фтизиатры, которые используют этот антибиотик как препарат первого ряда, требуют зарезервировать его для лечения только туберкулеза. Уже упоминалось, что Комитет здравоохранения Правительства Москвы даже издал соответствующий приказ по лечебным учреждениям города. В связи с широким распространением полирезистентности микобактерий такая позиция заслуживает полной поддержки.

17.4. ПАРАПРОКТИТЫ, ПАРАРЕКТАЛЬНЫЕ АБСЦЕССЫ, СВИЩИ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или оксациллин, цефалексин, цефазолин, бензилпенициллин, макролид	Ампициллин + гентамицин	<i>Группа риска:</i> ко-амоксиклав (цефалоспорины II, III поколения) + аминогликозид
<i>Схема продолжения 2</i>		
Ампициллин + гентамицин	Ко-амоксициллин (цефалоспорины II, III поколения) + аминогликозид	
<i>Схема продолжения 3</i>		
Ко-амоксициллин (цефалоспорины II, III поколения) + аминогликозид	См. <i>Универсальная схема</i>	
± метронидазол		

При инфекциях аноректальной области наиболее часто выделяются микроорганизмы — обитатели кишечника. Это анаэробы, грамотрицательная кишечная палочка и другие энтеробактерии, грамположительные энтерококки. В инфекционный процесс достаточно редко также могут вовлекаться стафилококки с кожи. Подобная эндогенная микрофлора у больных без предшествующей антибиотикотерапии не отличается высоким уровнем резистентности. Поэтому ампициллин с гентамицином в качестве стартовых препаратов — вполне адекватное назначение. Аналогичным противомикробным спектром обладает комбинация гентамицина с амоксициллином и клавулановой кислотой. Однако за счет устойчивости к β -лактамазам — это более мощный и предпочтительный вариант терапии, особенно для пациентов группы риска (сахарный диабет, лейкопения). Этим больным также можно назначить цефалоспорины II, III поколения. Если стартовая терапия оказалась безуспешной, то антибиотикотерапия продолжается в соответствии с алгоритмом *Универсальная схема*.

17.5. «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА»

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или бензилпенициллин, ампициллин, макролид, линкомицин	<i>Внутрь:</i> цефалоспорины II (I) поколения	<i>Группа риска:</i> цефалоспорины II, III поколения (к-амоксиклав) + аминокгликозид
<i>Схема продолжения 2</i>		
Цефалоспорины, к-амоксиклав	<i>Местный процесс:</i> ципрофлоксацин ± метронидазол	<i>Группа риска:</i> см. <i>Универсальная схема</i>
<i>Схема продолжения 3</i>		
Ципрофлоксацин	См. <i>Универсальная схема</i>	

«Диабетическая стопа» – типичное осложнение сахарного диабета. Ее развитие связано с тем, что в результате нейропатии снижается чувствительность стопы и пациент не ощущает на ней потертости и микротравмы. Эти нарушения целостности кожного покрова становятся входными воротами инфекции. На ранних стадиях повреждения носят поверхностный характер и ограничены мягкими тканями. Такие больные обязательно должны научиться уходу за стопой, что позволяет (на фоне нормализации сахара крови) предотвратить прогрессирование процесса. Если же сахар крови не компенсирован и не обеспечен хороший уход за конечностью, в первую очередь подошвой, то инфекция распространяется на кость. Возникает остеомиелит. Патологический процесс усугубляется ишемией тканей вследствие диабетической ангиопатии. При запущенной «диабетической стопе» приходится прибегать к ампутациям разного объема. Лечение затрудняется тем, что может встретиться «порочный замкнутый круг»: без нормализации сахара крови с трудом удастся справиться с инфекцией, а на фоне инфекции не удастся компенсировать сахар.

Схема 1, стартовая. Стартовая антибиотикотерапия при «диабетической стопе» должна быть прежде всего направлена

против стафилококков, хотя необходимо перекрывать и грамотрицательную микрофлору. При отсутствии недавнего антибактериального лечения (либо ранее назначались неадекватные препараты) будет эффективен прием внутрь цефалоспоринов I или лучше II поколения, иногда с гентамицином. Последний антибиотик, как правило, вскоре отменяют из-за опасения побочных эффектов. Здесь как раз и проявляется превосходство цефалоспоринов II поколения, которые более активны, чем I поколения, против грамотрицательных патогенов.

Поскольку лечение «диабетической стопы» — достаточно долгий процесс, предпочтение следует отдавать пероральным лекарственным формам. Это и существенно дешевле, и комфортнее для больного, и снижает риск постинъекционных осложнений. Если же имеются дополнительные факторы риска, например подозревается генерализация инфекции, следует немедленно назначать «септическую схему»: комбинацию аминогликозида с инъекционным цефалоспорином II, III поколения или ко-амоксиклавом. Амоксициллин с клавулановой кислотой чаще, чем цефалоспорины, вызывает расстройства со стороны ЖКТ и может оказаться неприемлемым у ряда пациентов сахарным диабетом с уже существующими нарушениями микроэкологии кишечника.

Схемы продолжения 2 и 3. Если стартовое назначение β -лактамов оказалось неэффективным, следует определить, что именно лечится антибиотиками. Для терапии местного процесса можно использовать один из алгоритмов лечения остеомиелита: применить ципрофлоксацин. Этот препарат с достаточной степенью вероятности будет активен как против стафилококков, даже после цефалоспоринов, так и в отношении грамотрицательных бактерий. К тому же его пероральная форма недорога. Иногда к ципрофлоксацину целесообразно добавить метронидазол, эффективный против анаэробов. Если же речь идет о генерализованной инфекции, лечение необходимо продолжать согласно алгоритму *Универсальная схема*. По той же схеме антибиотики показаны и после ципрофлоксацина.

Инфекционно-воспалительные процессы в брюшной полости крайне разнообразны по происхождению и клиническим проявлениям. Это и аппендицит, и ущемление грыжи, и перфорация желудка или толстого кишечника, и панкреонекроз, и проникающие ранения и многое другое. Однако независимо от того, что послужило непосредственным спусковым механизмом развития абдоминального сепсиса, у большинства вновь поступивших больных из брюшной полости будут выделяться одни и те же микроорганизмы. Если пациент ранее не получал противомикробные средства и не страдал дисбиозом (дисбактериозом) кишечника, то это будет нормальная эндогенная микрофлора ЖКТ. Патогенами окажутся грамположительные энтерококки, грамотрицательные энтеробактерии (наиболее известный представитель этого семейства — кишечная палочка) и анаэробы. Данное положение справедливо не только для перфорации стенки ЖКТ. Тот же набор возбудителей наблюдается и при транслокации возбудителей в брюшную полость из просвета кишечника за счет нарушения проницаемости его стенки, например при ущемленной грыже или мезентериальном тромбозе. Транслокация возникает и в любом другом случае абдоминального сепсиса на более поздних стадиях его развития.

Поэтому теоретически во всех случаях абдоминального сепсиса независимо от его происхождения в качестве стартовых антибиотиков можно было бы назначать ампициллин с гентамицином. *Во-первых*, эта комбинация по спектру противомикробной активности близка к идеалу. Ампициллин действует против энтерококков и анаэробов, а гентамицин против энтеробактерий. *Во-вторых*, она дешева. *В-третьих*, позволяет избежать селекции резистентных штаммов. На практике это проявляется в том, что после ампициллина с гентамицином будут активны множество других антибиотиков.

Однако в реальной жизни встречается слишком много отклонений от умозрительных оптимальных конструкций.

Пример 1. Можно рассмотреть антибиотикотерапию при аппендиците у пациента с сахарным диабетом 2-го типа (на фоне ожирения). У других больных аппендицитом, физически крепких, хирурги часто вообще не назначают антибиотики либо применяют ампициллин с гентамицином и получают терапевтическую эффективность, превышающую 90%. Вместе с тем при сахарном диабете крайне высок риск стафилококковой инфекции и часто возникает послеоперационное нагноение раны. (Иногда такие осложнения не фигурируют ни в одном отчете отделения, поскольку подменяются эфемеризмами типа «инфильтрация шва» или «заживление вторичным натяжением».) Ампициллин с гентамицином не препятствуют нагноению, потому что они малоактивны в отношении стафилококков.

Пример 2. Случай, когда врачи предпочитают мощные антибиотики ампициллину с гентамицином — генерализованные перитониты, при которых нельзя медлить.

Пример 3. Еще одна ситуация, в которой терапия даже локального перитонита «идеальной комбинацией» окажется неэффективной. Представим пациента, который до поступления в отделение абдоминальной хирургии дома лечил бронхит амоксициллином с клавулановой кислотой. Вполне вероятно, что у него на некоторое время в кишечнике произойдет сдвиг микрофлоры, причем те микробы, которые останутся после ко-амоксиклава, будут устойчивы и к ампициллину с гентамицином.

Поэтому в дальнейшем будут рассмотрены те особенности патологий в абдоминальной хирургии, которые требуют

модификации базовой схемы назначения антибиотиков. Перед тем, как приступить к рассмотрению конкретных алгоритмов, специально обращаем внимание читателей на следующий момент.

Противомикробная терапия при абдоминальном сепсисе важный, но в отличие от, например, пневмоний далеко не всегда определяющий течение болезни компонент лечения. Достаточно либо неудачного оперативного пособия, либо неадекватной коррекции водно-электролитного баланса, чтобы свести на нет действие самых мощных антибиотиков. В связи с этим при изложении материала мы принимаем, что безуспешное лечение абдоминальной инфекции обусловлено не кровотечением в брюшной полости или подобными ситуациями, а именно, устойчивостью микроорганизмов. И соответственно при описании алгоритмов терапии антибиотиками подразумевается, что остальной комплекс лечебных мероприятий выполнен технически грамотно и в полном объеме.

18.1. ЛОКАЛЬНЫЕ ПЕРИТОНИТЫ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации		
<i>Схема 1, стартовая</i>			
Не было	Ампициллин + гентамицин	<i>Группа риска:</i> ко-амоксиклав (цефалоспорины II, III поколения) + гентамицин	
<i>Схема продолжения 2</i>			
Ампициллин + гентамицин	Ко-амоксиклав (цефалоспорины II, III поколения) + гентамицин		
<i>Схема продолжения 3</i>			
Ко-амоксиклав, цефалоспорины	<i>Эмпирическая терапия:</i> ванкомицин + ципрофлоксацин (или цефтазидим; карбапенем; цефепим)	<i>Грамположительная инфекция:</i> ванкомицин + цефотаксим	<i>Грамотрицательная инфекция:</i> ципрофлоксацин; амикацин; цефтазидим ± амикацин (тобрамицин); карбапенем; цефепим
			± ванкомицин
+ метронидазол ± флуконазол			

Схема 1, стартовая. При локальном перитоните основными возбудителями служат описанные ранее энтерококки, энтеробактерии и анаэробы. Соответственно в большинстве своем в качестве стартового назначения можно использовать ампициллин с гентамицином. Ампициллин обеспечивает вполне адекватное перекрытие анаэробного спектра, в связи с чем во многих больницах при несложных случаях метронидазол в терапию не добавляют.

Более надежным, хотя и несколько более дорогим, назначением является амоксициллин с клавулановой кислотой. Последняя ингибирует β -лактамазы тех патогенов, которые должны были бы быть чувствительны к ампициллину, но разрушают его. Поэтому ко-амоксиклав считается препаратом выбора у пациентов группы риска и при осложненном течении заболеваний. Сходной терапевтической и экономической эффективностью обладают цефалоспорины II, III поколения в сочетании с гентамицином, хотя формально принято считать, что они малоэффективны в отношении энтерококков. Такое расхождение между данными *in vitro* и клинической эффективностью может быть связано с тем, что энтерококки — низковирулентные микроорганизмы и не определяют тяжесть раннего этапа инфекционного процесса (см. п. 1.1: *Энтерококки*). Другое объяснение: энтерококки все-таки чувствительны к комбинации аминогликозидов и цефалоспоринов II, III поколения благодаря синергизму препаратов, что трудно выявить в рутинной микробиологической практике, поскольку требуются специальные методики.

Схема продолжения 2. Подчас эмпирическая терапия ампициллином с гентамицином бывает неэффективной. Если это связано не с погрешностями хирургической техники, а с особенностями микрофлоры, необходимо назначать более мощные антибиотики. Неудача стартовой схемы, скорее всего, будет обусловлена продукцией граммотрицательными энтеробактериями β -лактамаз, разрушающих ампициллин. К тому же энтеробактерии нередко бывают устойчивы к гентамицину. В данной ситуации адекватной заменой будет комбинация того же ко-амоксиклава с аминогликозидом. Цефалоспорины II или III поколения тоже обеспечивают хороший клинический результат.

Цефалоспорины IV поколения и карбапенемы в схемах 1 и 2 не используются. Во-первых, в них нет необходимости.

Эндогенная микрофлора на данном этапе лечения будет чувствительна к тем антибиотикам, которые фигурируют в алгоритме, и более 80% больных ответят на терапию. Во-вторых, уже неоднократно обсуждалось, что карбапенемы и цефалоспорины IV (да и III) поколения устраняют грамотрицательные микроорганизмы и чувствительные грамположительные. В результате часто развивается суперинфекция грамположительными, но уже полирезистентными патогенами (см. п. 9.2: *Пробелы в спектре основных противомикробных средств: цефепим и карбапенемы*). Это влечет за собой расходы на такой антибиотик, как ванкомицин, и затраты, связанные с увеличением сроков госпитализации.

Схема продолжения 3. Эмпирическая схема. Если же абдоминальная инфекция наблюдается у пациента, получавшего ко-амоксиклав или цефалоспориин II или III поколения, то необходимо использовать антибиотики, эффективные против госпитальной полирезистентной микрофлоры. При этом часто ведущий возбудитель неизвестен, даже если в больнице есть сильная бактериологическая лаборатория. Предположим, из отделяемого дренажей высеяли ассоциацию из 3–5 разных микробов. Индивидуальная роль каждого из них в развитии инфекции все равно неясна. Тогда приходится назначать эмпирическую схему, активную в отношении всех возможных возбудителей.

Против полирезистентных энтерококков и оксациллин-устойчивых стафилококков поможет только ванкомицин. К нему добавляются антибиотики резерва для борьбы с грамотрицательными бактериями, включая синегнойную палочку. Это могут быть цiproфлоксацин, цефтазидим, карбапенемы, цефепим. В спектр антимикробной активности обычных цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон) синегнойная палочка не входит, поэтому в данном алгоритме эти препараты не фигурируют. Также всячески избегается комбинация ванкомицина и любых аминогликозидов, поскольку это резко увеличивает вероятность токсического действия на почки.

Схема при грамположительной инфекции. Если же удастся идентифицировать ведущего патогена, то можно попытаться несколько сэкономить деньги за счет прицельного назначения антибиотиков. Так, если тяжесть состояния в основном связана с грамположительными микробами, устойчивыми к цефалоспо-

ринам и ампициллину (ко-амоксиклаву), то следует назначить ванкомицин. А вот для перекрытия грамотрицательной микрофлоры к нему можно добавлять уже не антисинегнойный препарат, а простой цефалоспориин III поколения типа цефотаксима (Клафоран), что и обеспечит экономию.

Схема при грамотрицательной инфекции. При идентифицированной грамотрицательной госпитальной инфекции после безуспешного применения цефалоспоринов II, III поколения или ко-амоксиклава назначают антибиотики с антисинегнойной активностью и активностью против резистентных энтеробактерий. Это могут быть цiproфлоксацин, цефтазидим, карбапенемы, цефепим, амикацин. К цiproфлоксацину обязательно следует добавлять метронидазол, поскольку фторхинолоны малоактивны против анаэробов. То же справедливо для амикацина и любых других аминогликозидов. Грамотрицательная микрофлора в России в последние годы достаточно устойчива к цефтазидиму, поэтому имеет смысл сочетать его с антисинегнойными аминогликозидами: с тобрамицином или даже с амикацином. Карбапенемы и цефепим эффективны при грамотрицательной инфекции в качестве монотерапии. Их также можно назначать после цефтазидима и других цефалоспоринов III поколения.

При абдоминальном сепсисе никогда нельзя исключить вероятность вовлечения в инфекционный процесс грамположительных энтерококков или стафилококков. Просто потому, что они обитатели кишечника. Кроме того, при назначении мощных антибиотиков грамотрицательного резерва резко возрастает риск грамположительной суперинфекции. Это может проявляться, в частности, формированием внутрибрюшных абсцессов. Поэтому даже при идентифицированной грамотрицательной инфекции всегда следует оценить необходимость включения в терапию ванкомицина⁴⁰, активного против всех грамположительных микробов. Также нельзя забывать и о возможности возникновения грибкового процесса, для лечения которого следует назначать соответствующие антимикотики.

⁴⁰ Напоминаем, что следует максимально избегать одновременного использования аминогликозидов и ванкомицина, поскольку это ведет к высокому риску нефротоксических явлений.

Метронидазол можно добавлять в любую схему антибактериальной терапии перитонита, хотя почти все антибиотики (кроме фторхинолонов и аминогликозидов) высокоактивны против большинства анаэробов.

18.2. ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ПЕРИТОНИТ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было или ампициллин + гентамицин	Ко-амоксиклав (цефалоспорины II, III поколения) + гентамицин
<i>Схема продолжения 2</i>	
Ко-амоксиклав, цефалоспорины + метронидазол + флуконазол	См. <i>Локальный перитонит</i>

Назначение антибиотиков при генерализованном перитоните идентично таковому для локального процесса, за одним исключением. В качестве стартовой, эмпирической терапии здесь необходимо использовать не ампициллин с гентамицином, а более мощные антибиотики. По спектру антимикробной активности амоксициллин с клавулановой кислотой в комбинации с гентамицином и метронидазолом перекрывают энтерококки, энтеробактерии и анаэробы. Это полностью соответствует требованиям к эмпирическому назначению в абдоминальной хирургии. Цефалоспорины II и III поколения также высокоэффективны при генерализованном процессе. Если же терапия указанными препаратами оказывается безуспешной, смена антибиотикотерапии производится в соответствии с приведенными ранее алгоритмами.

18.3. ПЕРФОРАЦИЯ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>«Химический» перитонит</i>	
Не было	См. <i>Локальный перитонит</i>

Гнойный перитонит	
Не было	См. <i>Генерализованный перитонит</i>

При перфорации верхних отделов ЖКТ на раннем этапе развития заболевания в брюшной полости развивается не столько бактериальный, сколько химический перитонит. Это связано с раздражающим действием содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки, т.е. чисто визуально хирург видит гиперемия брюшины без гнойных отложений. И очень часто многие врачи получают у таких больных хорошие результаты при введении ампициллина с гентамицином. У пациентов группы риска ампициллин заменяется ко-амоксиклавом. Также допустимы цефалоспорины II, III поколения. Получается, что хотя процесс нередко генерализованный, антибиотикотерапия на его ранних стадиях соответствует алгоритмам лечения локального перитонита.

Если больной поступает в поздние сроки, например через сутки после перфорации, то уже успевает нарушиться проницаемость стенки ЖКТ. Происходит транслокация микрофлоры ЖКТ в брюшную полость, и хирург видит гнойный перитонит. В этом случае лечение соответствует алгоритмам ведения больных с генерализованным процессом. Сразу назначают ко-амоксиклав или цефалоспорины II или III поколения с аминогликозидом. Дальнейшая последовательность смены антибиотиков описана ранее.

18.4. ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было	Цефтриаксон (или цефотаксим, цефоперазон) + гентамицин
<i>Схема продолжения 2</i>	
Цефалоспорины + метронидазол + флуконазол	См. <i>Локальный перитонит</i>

В развитии острого панкреатита абдоминальные хирурги часто выделяют две стадии: I – асептическое воспаление; II –

панкреонекроз. В первой аутолиз поджелудочной железы только активируется, во время II стадии в некротических тканях имеется бактериальная инфекция. Причем, с нашей точки зрения, проблемы в лечении (чисто бактериального процесса, без обсуждения коррекции метаболических нарушений) обусловлены не просто развитием абдоминальной микрофлоры в анаэробных условиях, но и наличием большого объема некротических тканей, зачастую имбибированных кровью. Последнее обстоятельство затрудняет проникновение антибиотика в очаг инфекции.

Нам представляется, что те хирурги, которые по факту поступления больного острым панкреатитом независимо от стадии процесса сразу назначают массивную антибиотикотерапию, правы. Ведь асептическое воспаление с очень высокой вероятностью переходит в некроз. Лучше, чтобы это произошло на фоне тканей, насыщенных антибиотиками. Чисто умозрительно можно предполагать, что это хоть как-то нивелирует плохое поступление препаратов в очаг инфекции.

Многие клиницисты в данной ситуации отдают предпочтение цефалоспорины III поколения цефтриаксону (Роцефин, Лендацин). Он известен как один из лучших по проницаемости в ткани. К нему для усиления активности против грамотрицательных патогенов следует добавить гентамицин, а против анаэробов — метронидазол. Поскольку при остром панкреатите синегнойная инфекция идентифицируется редко, назначение в качестве стартовой терапии препаратов с активностью против этого патогена (цефтазидим, карбапенемы, цефепим, амикацин, ципрофлоксацин) вряд ли оправданно. При неудаче первоначальной терапии смена антибиотиков происходит в соответствии с алгоритмом, описанным в п. 18.1.

В данной главе обсуждается антибиотикотерапия лишь одного заболевания в отделении урологии, а именно, пиелонефрита. Понятно, что речь не идет о латентном течении заболевания — такие больные не госпитализируются. Потому в главе не обсуждаются уросептики, которые в основном используются профилактически в период ремиссий. Из тех же соображений — больные, как правило, не госпитализируются — не приведены схемы лечения острого цистита. Не оговариваются и различия в антибактериальной терапии пиелонефрита для больных, поступивших с обострением мочекаменной болезни, и при ее отсутствии. Потому что, с нашей точки зрения, все возможные нюансы исчезают после восстановления пассажа мочи.

Мы не стали выделять в отдельный параграф также схемы антибактериальной терапии для орхоэпидидимитов и гнойных простатитов — просто они слишком коротки. При травматических орхоэпидидимитах некоторые урологи успешно назначают цефалоспорины III поколения, желательно цефтриаксон (Роцефин, Лендацин), хорошо проникающий в ткани, а при нетравматической этиологии в ряде стационаров весьма удачно ограничиваются цефалоспорином I поколения цефазолином.

Столь же лаконично описывается антибиотикотерапия гнойных простатитов, естественно, при условии дренирования очага:

ципрофлоксацин, но обязательно с метронидазолом. Сам по себе ципрофлоксацин малоактивен против анаэробов (поэтому нужен метронидазол), зато он активен против вероятной ассоциации внутриклеточных возбудителей, синегнойной палочки и энтеробактерий, которые вызывают гнойный простатит. Иногда при этой патологии назначают цефалоспорины III поколения.

Однако есть заболевания, при которых комплекс лечебных мероприятий слишком громоздок и не сводится к назначению антибиотиков. Это развившиеся на фоне цистостом циститы, пиелонефриты и орхоэпидидимиты. Здесь требуется описывать весь комплекс мероприятий по борьбе с грамотрицательной полирезистентной микрофлорой в отделении урологии, начиная с замены вафельных полотенец на бумажные и закуски «закрытых» мочеиспускательных путей до схем периоперационной антибиотикопрофилактики инфекций [Богданов М.Б. и др., 2000]. Поэтому данная нозология выведена за пределы настоящего издания.

Тем не менее использованию противомикробных средств в урологии отведено достаточно места в других главах книги. Так, в *гл. 14* рассматривается антибиотикотерапия пневмоний на фоне оперативных вмешательств, в том числе в урологии.

Острые пиелонефриты и обострения хронических пиелонефритов

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было или уросептики	Ампициллин + гентамицин	<i>Группа риска, апостематозный пиелонефрит:</i> ко-амоксиклав (цефалоспорины II, III поколения) + гентамицин; ципрофлоксацин
<i>Схема продолжения 2</i>		
Ампициллин + гентамицин	Ко-амоксиклав (цефалоспорины II, III поколения) + гентамицин; ципрофлоксацин	

Схема продолжения 3		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины I поколения	<i>Эмпирическая терапия или грамотрицательная инфекция:</i> ко-амоксиклав, цефалоспорины II, III поколения + гентамицины; ципрофлоксацин	<i>Грамположительная инфекция:</i> ванкомицин + цефалоспорины II, III поколения, ко-амоксиклав
Схема продолжения 4		
Ко-амоксиклав, цефалоспорины II-IV поколения, карбапенемы; фторхинолон	См. <i>Универсальная схема</i>	

Схема 1, стартовая; схема продолжения 2. При острых пиелонефритах и при обострении хронических выделяют возбудители, которые весьма сходны с патогенами в абдоминальной хирургии: энтеробактерии (кишечная палочка, клебсиеллы) и энтерококки. Следовательно, как и при локальных перитонитах, ампициллин с гентамицином считаются вполне адекватным стартовым назначением.

У больных группы риска или же с апостематозным пиелонефритом предпочтительней использовать антибиотики с тем же спектром противомикробной активности, но более стабильные к β -лактамазам — ко-амоксиклав или цефалоспорины II, III поколения. Высокой активностью против грамотрицательной микрофлоры и стафилококков обладает ципрофлоксацин. Стафилококки вызывают очаги деструкции в почках, и даже если эти патогены оксациллинустойчивые, у них может сохраняться чувствительность не только к ванкомицину, но и ципрофлоксацину (если фторхинолоны широко не использовали ранее), который достаточно дешев. Те же препараты можно назначать при неэффективности предшествующей терапии ампициллином с гентамицином.

У больных пиелонефритами синегнойной инфекции, как правило, не бывает. (Мы уже указывали, что пациенты с цистостомами в книге не обсуждаются.) Поэтому не следует сразу назначать фторхинолоны, если речь идет о стандартном течении заболевания, тем более что они малоактивны против энтерококков. Кроме того, между фторхинолонами наблюдается

перекрестная резистентность. Поэтому при массовом использовании в отделении какого-либо препарата из этой группы (Нолицин, Абактал, Таривид, Цифран, Ципролет и т.д.) наиболее активный из них — цiproфлоксацин — может потерять свое значение как антисинегнойное средство (см. гл. 5: табл. 9). При пиелонефритах есть, что назначить вновь поступившему больному, кроме фторхинолонов, а вот синегнойная палочка у пациентов с цистостомой иногда резистентна ко всему, кроме цiproфлоксацина. Так, при пиелонефритах цiproфлоксацину отведена достаточно узкая роль — больные группы риска и апостематозный пиелонефрит, да и то лишь, если по каким-либо причинам β -лактамы не устраивают.

Для повышения экономической эффективности лечения всегда, когда допустимо, антибиотики следует назначать внутрь. Ампициллин, ко-амоксиклав и цефалоспорины II поколения цефуроксим аксетил и цефаклор, цiproфлоксацин выпускаются в виде лекарственных форм для приема *per os*. Можно повысить экономичность лечения и гентамицином. Намного дешевле вводить его суточную дозу за 1 раз, чем делать 2 или 3 инъекции. Кроме того, имеется большое число публикаций, что при однократном введении аминогликозидов при той же терапевтической эффективности уменьшается число их побочных эффектов.

Сейчас существуют пероральные цефалоспорины III поколения. В России доступен цефтибутен (Цедекс). Уже многократно отмечалось, что терапия пероральным антибиотиком существенно дешевле, чем инъекционными препаратами из аналогичной группы. Это справедливо и для сравнения Цедекса с Клафораном, а тем более с Роцефином. К тому же в педиатрии переход на пероральные антибиотики резко позволяет повысить комфортность лечения для маленьких пациентов.

Схемы продолжения 3 и 4. Если терапия антибиотиками, перечисленными в левой части схемы 3, оказывается неэффективной, то это связано, скорее всего, с грамотрицательной инфекцией. Поэтому даже при отсутствии бактериологической информации можно попробовать назначить те же препараты, которые фигурируют в схеме 2. При этом отсутствие у этих антибиотиков (кроме цiproфлоксацина) антисинегнойной активности, как правило, не имеет значения, потому что, как указывалось

ранее, при пиелонефритах этот возбудитель существенной роли не играет.

Если же бактериологи идентифицируют грамположительную инфекцию, то это полирезистентные стафилококки или энтерококки, для борьбы с которыми следует назначать ванкомицин. Поскольку этот антибиотик эффективен лишь в отношении грамположительной микрофлоры, для перекрытия грамотрицательного спектра к нему можно добавить цефалоспорины II, III поколения или ко-амоксиклав. Опять это могут быть препараты без антисинегнойной активности. Ранее отмечалось, что ряд оксациллинустойчивых стафилококков сохраняет чувствительность к ципрофлоксацину (но не к другим фторхинолонам), чем иногда можно воспользоваться.

В случае предшествующего безуспешного назначения антибиотиков резерва (цефалоспорины расширенного спектра, карбапенемы, фторхинолоны) лечение следует продолжать в соответствии с алгоритмом *Универсальная схема*.

20.1. ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АДНЕКСИТА, БАРТОЛИНИТ, ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<i>Схема 1, стартовая</i>		
Не было	Ампициллин + гентамицин ± метронидазол	<i>Группа риска:</i> ко-амоксиклав (цефалоспорины II, III поколения) + гентамицин ± метронидазол
<i>Схемы продолжения 2 и 3</i>		
См. Пельвиоперитонит		

Вопрос о патогенах, ответственных за обострение хронического аднексита, остается открытым. Это связано с тем, что при этом заболевании без оперативного вмешательства трудно получить материалы для бактериологического исследования. Тем не менее некоторые предположения о структуре возбудителей аднекситов сделать можно. Следует исходить из того, какими препаратами удастся снять обострение.

И в той клинике, где работает один из авторов, и во многих других больницах, где мы анализировали терапию антибиотиками, при назначении ампициллина с гентамицином и метронидазолом у подавляющей части женщин через 3 дня признаки воспаления исчезают. Получается, что в обострении хронического аднексита участвуют те же микроорганизмы, что и при парапроктите, и при аппендиците. То есть анаэробы, энтерококки или энтеробактерии (кишечная палочка и др.), которые являются нормальными обитателями кишечника и которые чувствительны к вышеуказанной комбинации.

Гинекологи в качестве вероятных патогенов нередко обсуждают внутриклеточные микроорганизмы. В связи с этим хотелось бы привести одну достаточно любопытную американскую работу [Hueston W.J., Lenhart J.G., 1997]. В ней рельефно проявляется расхождение между диагностикой возбудителей и эффективностью антибиотиков. В исследовании оценивались различные режимы лечения идентифицированной (!) хламидийной инфекции у беременных. Было показано, что наилучшие терапевтические и экономические результаты достигаются, если стартовым антибиотиком служит амоксициллин (аналог ампициллина), который традиционно считается неэффективным в отношении хламидий. Макролид же назначался лишь при безуспешности стартового назначения. Альтернативная стратегия — сначала макролид, а затем β -лактамы — была менее выигрышной.

Соответственно целесообразно начинать антибактериальное лечение обострения аднексита с ампициллина в сочетании с гентамицином, поскольку эта схема на практике доказала свою эффективность. В ряде больниц в терапию добавляют метронидазол (Трихопол, Метраджил, Флагил). У больных группы риска может быть оправданно назначение амоксициллина с клавулановой кислотой, активных против β -лактамазапродуцирующих штаммов бактерий. У этих же пациентов допустимо назначать и цефалоспорины II, III поколения, хотя *in vitro* они уступают аминопенициллинам по активности против энтерококков.

Использовать для эмпирической антибактериальной терапии обострений хронических аднекситов фторхинолоны не следует. Во-первых, при данной патологии они не обладают необходимым

спектром противомикробной активности (малоактивны против анаэробов и энтерококков). Во-вторых, их следует сохранить в качестве антибиотиков резерва для лечения инфекций, вызванных полирезистентной грамотрицательной микрофлорой.

Те же препараты назначаются и **при бартолинитах⁴¹, и при дисфункциональных кровотечениях.** Интересно отметить, что инфекционно-воспалительные заболевания органов, которые сообщаются с промежностной областью, лечатся сходным образом. Ампициллин с гентамицином, иногда вместе с метронидазолом, — оптимальные стартовые антибиотики не только при гинекологических заболеваниях, рассматриваемых в данном параграфе, но и при пиелонефритах, и в проктологии, и при локальных перитонитах. Это может объясняться тем, что они активны против основных обитателей кишечника — энтеробактерий, энтерококков и анаэробов.

20.2. ОСТРЫЙ АДНЕКСИТ, ПЕЛЬВИОПЕРИТОНИТ, НАГНОЕНИЕ МИОМЫ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было или бензилпенициллин, ампициллин + гентамицин, макролид, тетрациклин	Ко-амоксиклав, цефалоспорины II, III поколения + метронидазол ± гентамицин
<i>Схемы продолжения 2 и 3</i>	
<i>См. Универсальная схема</i>	
± макролид (тетрациклин)	

Если следовать чисто умозрительной логике, то при острых аднекситах можно предполагать участие тех же возбудителей, что и при обострении хронического. Однако на практике острый аднексит трактуется как «острый живот». Это связано с тем, что на момент поступления больной затруднительно точно оценить

⁴¹ Естественно, при бартолинитах необходимо выполнить основную процедуру гнойной хирургии — дренировать очаг инфекции.

характер процесса в брюшной полости. Поэтому антибиотикотерапия острого аднексита строится таким образом, чтобы учесть максимально неблагоприятный вариант развития заболевания, т.е. совпадает с лечением пельвиоперитонита.

При пельвиоперитоните лечение должно быть направлено в основном против грамотрицательной микрофлоры. Это обеспечивают ко-амоксиклав, цефалоспорины II, III поколения. В нашей стране наиболее распространенный вариант — Клафоран. В ряде больниц к нему добавляют гентамицин. Назначать такие антибиотики резерва, как цефтазидим, ципрофлоксацин, карбапенемы, амикацин, цефепим, в данной ситуации нет необходимости. Удорожание терапии за счет антисинегнойных препаратов в данной ситуации не улучшает результаты лечения.

В п. 20.1 отмечалось, что обострение хронического аднексита успешно лечится β -лактамами антибиотиками, которые считаются неактивными против внутриклеточных патогенов. Однако при пельвиоперитоните указанные возбудители проще не игнорировать и сомнения об их роли в патогенезе лучше трактовать в пользу больного, поэтому к цефалоспорином иногда добавляют макролиды или тетрациклины. Из последних наиболее часто используют доксициклин, поскольку его можно вводить 1–2 раза в сутки. Макролиды по сравнению с тетрациклинами выигрывают по безопасности, по крайней мере, те из них, которые относятся к «новым». Кроме того, один из них — азитромицин — можно назначать короткими курсами. В уже цитировавшейся американской работе по лечению хламидиоза у беременных курсовая доза этого антибиотика составляла 1 г и назначалась однократно.

У некоторых больных стартовая антибиотикотерапия, включающая ко-амоксиклав или цефалоспорины расширенного спектра, оказывается неэффективной. Тогда следует использовать алгоритм *Универсальная схема*. В нем против полирезистентной грамположительной микрофлоры рекомендуется ванкомицин, а против грамотрицательных микроорганизмов — цефтазидим, карбапенемы, цефепим, амикацин или ципрофлоксацин. При пельвиоперитонитах к *Универсальной схеме* необходимо добавлять антибиотики, активные в отношении внутриклеточных патогенов (макролиды, тетрациклины).

20.3. ПОСТАБОРТНЫЕ ЭНДОМЕТРИТЫ

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<i>Схема 1, стартовая</i>	
Не было или бензилпенициллин, ампициллин + гентамицин, макролид, тетрациклин	Цефалоспорины II, III поколения, ко-амоксиклав + метронидазол ± гентамицин
<i>Схемы продолжения 2 и 3</i>	
Цефалоспорины; ко-амоксиклав; фторхинолоны	См. <i>Универсальная схема</i>

При постабортных эндометритах структуру возбудителей предсказать нельзя. А если можно, то следующим образом — это грамположительные, грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии. Правда, практика показывает, что синегнойную палочку при подборе эмпирической терапии можно в расчет не брать. Также трудно ожидать полирезистентных стафилококков, если ранее больная не получала антибиотики мощнее ампициллина. Находятся патогены в обширной полости с температурой инкубатора, обеспечивающей идеальные условия для их размножения. Клинически процесс даже на ранних стадиях протекает с тяжелой интоксикацией.

Поэтому эмпирическую антибиотикотерапию постабортных эндометритов следует проводить высокоэффективными препаратами, активными в отношении грамположительной, грамотрицательной и анаэробной микрофлоры. Это цефалоспорины расширенного спектра или амоксициллин с клавулановой кислотой. Для усиления воздействия против грамотрицательных бактерий к терапии добавляется гентамицин, а против анаэробов — метронидазол.

Если ранее назначались антибиотики, указанные в левой части схемы 1, то замена цефалоспоринов II, III поколения или ко-амоксиклава на препараты IV поколения или на карбапенемы неоправдана. Лучше пациентки выздоравливать не станут, более того, за счет селекции резистентной микрофлоры иногда можно даже ожидать ухудшения результатов (см. п. 9.2: Проблемы в спектре основных противомикробных средств: цефепим и кар-

бапенемы). Понятно также, что антибиотики резерва обходятся значительно дороже. Столь же проблематичным выглядит на данном этапе использование фторхинолонов (даже самого активного из них — ципрофлоксацина), поскольку они малоактивны против энтерококков и анаэробов.

Если же больная до поступления получала достаточно мощные антибиотики или же эмпирическая терапия оказалась неэффективной, то следует переходить к препаратам резерва в соответствии с алгоритмом *Универсальная схема*.

ЧАСТЬ III
О САМОМ
ПРОБЛЕМНОМ

21.1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И КРИТЕРИИ СЕПСИСА

В клинике и эксперименте интенсивно изучаются патогенетические механизмы, выдвигаются и проверяются новые концепции сепсиса, ведется поиск новых биомаркеров, новых мишеней для терапии. Следовательно, алгоритмы антибиотикотерапии сепсиса также требуют серьезного пересмотра.

Вместе с тем уже в течение нескольких лет практически повсеместно рабочим стартовым режимом при сепсисе остается **карбапенем + линезолид**. «Пусть дорого, зато гарантировано на пределе широты антибактериального спектра», — так думают многие врачи и администраторы лечебных учреждений. Но статистика неумолима и говорит об обратном: «...что-то пошло не так...». По данным большинства крупномасштабных исследований, высокая летальность при сепсисе сохраняется, достигая при септическом шоке 50%. Факты свидетельствуют об опасных тенденциях:

- о распространении внутрибольничных неферментирующих грамотрицательных возбудителей, устойчивых к карбапенемам (*Pseudomonas spp.*), в том числе природно-устойчивых к этим антибиотикам (*Stenotrophomonas sp.*, *Burkholderia sp.*);

- о появлении новых классов карбапенемаз;
- о росте резистентности к карбапенемам среди энтеробактерий, в том числе у таких частых возбудителей, как *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

Идет второй десяток XXI в., а проблема сепсиса не исчерпала себя и становится все более актуальной. Сепсис вышел за пределы специализированной хирургической помощи, состоящей в своевременном выявлении и санации гнойных очагов и/или инфицированных ран. Современный сепсис продолжает волновать все более широкий круг клиницистов, так как он претерпел существенный патоморфоз, и, не будучи своевременно распознанным, уносит жизни пациентов в неинфекционных клиниках самого разного профиля. Важно отдавать себе отчет, что сепсис, развиваясь порой стремительно, способен осложнять течение самых разных заболеваний — соматических, онкологических, эндокринологических и др. Однако до сих пор внезапно развившаяся гипотония у тяжелого больного могут расценивать как транзиторную сосудистую недостаточность, в то время как это был эпизод септического шока, требующего немедленной целенаправленной терапии для спасения жизни пациента. Нередко прогрессирование органных нарушений на фоне основного заболевания принимают за возрастную или наследственно-обусловленную патологию, а эта ситуация часто отражает развитие полиорганной недостаточности, ассоциированной с сепсисом, и она могла бы стать обратимой, но лишь при условии ранней адекватной терапии.

Результаты масштабных международных исследований свидетельствуют о том, что механизмы умирания тяжелобольных в отделениях реаниматологии (с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, после сложных операций и т.д.) в большинстве своем реализуются через манифестацию сепсиса. Для тех врачей и администраторов, кто по-прежнему считает, что в их лечебных учреждениях сепсиса нет и больные погибают от совсем других причин, предложен простой прием — провести детальный анализ последних 50 летальных случаев, сопоставив клинико-лабораторные показатели с международными критериями тяжелого сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности, ассоциированной с сеп-

сисом. Результаты такого «внутреннего расследования» предсказуемы, так как они подтверждают общемировую статистику.

Критерии сепсиса. Международные критерии сепсиса, впервые принятые в 1992 г. [Bone R.C. et al., 2009], широко известны и доступны в отечественной литературе [Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. (ред.), 2006; 2011; Мороз В.В. и др., 2004]. Критерии регулярно пересматриваются и уточняются, результаты этой огромной работы международных согласительных комиссий выходят в свет практически каждые 4 года (2004, 2008, 2012). Редакция Международного руководства по тяжелому сепсису и септическому шоку (2012) — это результат работы Экспертного комитета, состоящего из 68 независимых экспертов, представляющих 30 международных организаций, работающего в тесном контакте с широкими медицинскими кругами благодаря телеконференциям и виртуальным дискуссиям. Полный текст Руководства был опубликован в открытом доступе www.ccmjournal.org [Dellinger R.P. et al., 2013]. Прошло всего несколько лет, и вновь возникает потребность в пересмотре ключевых определений и диагностических критериев сепсиса. Два крупнейших международных научных общества — SCCM (*Society of Critical Care Medicine*/Общество специалистов в медицине критических состояний) и ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*/Европейское общество интенсивной терапии) — организовали рабочую группу из 19 авторитетных специалистов в таких областях медицины, как патофизиологии сепсиса, инфекционная патология, эпидемиология, хирургия, пульмонология и др. Разработанный предварительный проект был подвергнут широкому обсуждению и экспертной оценке в многочисленных международных сообществах, и наконец окончательный документ опубликован 23 февраля 2016 г. в журнале JAMA. Документ был назван «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (СЕПСИС-3)»/*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (SEPSIS-3).

Если коротко, основные изменения коснулись следующих ключевых положений:

- 1) *критерии SIRS* (лейкоциты периферической крови, температура тела, частота сердечных сокращений и дыхания) не являются более необходимыми для постановки диагноза

- сепсис. Они отражают развитие воспаления и выраженность ответной реакции макроорганизма, но они могут быть у большинства реанимационных больных, включая тех, у кого нет инфекции, и ситуация не необратима. Накопленные факты свидетельствуют о том, что сепсис правильней рассматривать не как прогрессирующее системное воспаление, а как жизнеугрожающее нарушение регуляции (дисрегуляцию) ответа на инфекцию, что проявляется повреждением собственных тканей и органов;
- 2) *сепсис* — это подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой судят по росту индекса шкалы обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом/*sepsis-related organ failure assessment (SOFA)*, на 2 балла и более от базового значения;
 - 3) *септический шок* — клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотензией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АДср.) выше 65 мм рт. ст.;
 - 4) введены три критерия ускоренной шкалы SOFA (*quick SOFA*) (частота дыхания — ЧД ≥ 22 ; изменения ментального статуса; систолического артериального давления — АДсис. ≤ 100 мм рт. ст.), которая на догоспитальном этапе, уже при первом осмотре больного, позволяет оценить его состояние как жизнеугрожающее, заподозрить сепсис и соответственно экстренно госпитализировать в реанимационное отделение.

В контексте книги об алгоритмах антибиотикотерапии важно отметить, что согласно клиническим рекомендациям СЕПСИС-3 подозреваемая инфекция — это клиническая ситуация, требующая назначения антибиотиков и взятия биологических сред для культурального исследования, не требующая микробиологических доказательств инфекции на данный момент времени, и, добавим от себя, при отсутствии четкого «инфекционного диагноза» с документированным очагом воспаления.

Остается надеяться, что вовлечение широкого круга медицинской общественности в обсуждение и принятие СЕПСИС-3 сыграет свою положительную роль в формировании «септической настороженности», что сделает возможным более раннее выявление сепсиса и начало адекватной терапии. Однако лечебные подходы, базирующиеся на известных представлениях о необходимости применения антибиотиков все более широкого спектра действия, вряд ли изменят печальную статистику неблагоприятных исходов.

В последние годы все чаще из уст авторитетных ученых можно услышать, что на данном этапе эволюции человечество проигрывает войну с бактериями, которые выработали и реализовали многочисленные механизмы лекарственной устойчивости, в результате арсенал наших «основных вооружений» — антибиотиков иссякает, а принципиально новых антибактериальных препаратов создать не удастся. Ярким доказательством несостоятельности современной политики антибактериального прессинга служит растущая актуальность проблемы сепсиса. Достаточно привести несколько фактов и цифр:

- сегодня в мире насчитывается уже более 20–30 млн случаев сепсиса ежегодно, среди которых 6 млн — неонатальный сепсис;
- по данным мировой статистики, в настоящее время от сепсиса умирает больше людей, чем от рака легких, рака простаты и СПИДа вместе;
- у больного сепсисом вероятность умереть в 5 раз выше, чем у людей с инфарктом миокарда или инсультом. Практически каждые несколько секунд на Земле умирает 1 больной сепсисом;
- подсчитано, что в США за последние 10 лет число больных сепсисом возрастает на 8–13% ежегодно и уже превысило число госпитализаций по поводу инфаркта миокарда.

Тема сепсиса стала ключевой не только для ежегодных сепсис-форумов (ISF), но и для многих международных конгрессов, где собираются исследователи и врачи разных специальностей. Международным альянсом объявлен Всемирный день сепсиса/*World Sepsis Day* (WSD), который теперь проводится ежегодно 13 сентября. Цель этой акции — общими усилиями всех стран

и континентов информировать медицинскую общественность, простых людей и правительства всех стран о распространенности и опасности сепсиса.

Если вспомнить историю, то сепсис — заболевание, известное человечеству с давних времен. Уже в глубокой древности сепсис описан в трудах Гиппократ, Галена, Ибн Сина как угрожающее жизни заболевание, характеризующееся лихорадкой и симптомами «гнилокровия», которое по тяжести проявления рекомендовалось дифференцировать с бешенством и летаргией. До открытия микроорганизмов в XVI–XVII вв. сепсис рассматривали как тяжелейшую интоксикацию организма неизвестными химическими веществами, позднее в XIX в. как «миазматическое» (заразное) заболевание. Естественно, что с появлением науки микробиологии долгие годы в мире главенствовала бактериологическая концепция сепсиса, но к середине XX столетия И.В. Давыдовский аргументированно определил сепсис прежде всего как проблему макробиологическую, выдвигая на первый план состояние больного организма.

Современные международные классификации сепсиса при постановке диагноза «сепсис» и определении тяжести течения ориентированы на основные клинические показатели организма хозяина, но в то же время для прогноза и исхода заболевания первостепенное значение придается адекватной антибактериальной (этиотропной) терапии, что указывает на важнейшую роль микробного фактора [Fein A.M. et al., 2002; Bone R.C. et al., 2009].

В прежние годы рабочие классификации сепсиса преследовали цель описать процесс всесторонне, они учитывали локализацию основного гнойно-септического очага, тяжесть клинических проявлений, темпы развития, фазы и даже этиологию (табл. 13). На протяжении десятков лет не утихали терминологические споры и дискуссии по поводу правомерности выделения септицемии, хронioseпсиса, гнойно-резорбтивной лихорадки и др. Многие из терминов, приведенных в табл. 13, используются и сегодня, вместе с тем отсутствие четких клинико-лабораторных критериев приводит к их неоднозначной трактовке, что препятствует достижению понимания и преемственности среди врачей разных школ.

**Примеры устаревших классификаций сепсиса
(по Бокерия Л.А., Белобородовой Н.В., 2007)**

По источнику генерализации	По клинико-анатомическим формам	По темпам развития	По фазам течения	По этиологии
<ul style="list-style-type: none"> • раневой (ожоговый) • абдоминальный • гинекологический • ангиогенный • терапевтический 	<ul style="list-style-type: none"> • септический шок • гнойно-резорбтивная лихорадка • септицемия • септикопиемия • хронический сепсис 	<ul style="list-style-type: none"> • молниеносный • острый • подострый • хронический 	<ul style="list-style-type: none"> • фаза напряжения • кatabолическая • анаболическая 	<ul style="list-style-type: none"> • стафилококковый • грамотрицательный (синегнойный) • грибковый

Многолетние терминологические разногласия в определении и классификации сепсиса не должны быть препятствием на пути к взаимопониманию и поиску оптимальных решений во имя самого важного результата – повышения выживаемости тяжелых больных.

Справедливости ради нужно сказать, что зарубежные исследователи сейчас тоже склоняются к целесообразности дифференцированно относиться к разным группам больных сепсисом в зависимости от исходной патологии. При проведении клинических испытаний и оценке эффективности тех или иных лечебных препаратов в терапии сепсиса для получения достоверных результатов рекомендовано формировать однородные группы больных. Так, например, в исследовании «Международная оценка эффективности и безопасности рекомбинантного протеина С при тяжелом сепсисе»/*PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS)* среди больных с уросепсисом 28-дневная летальность составила 21%, тогда как в группе с «легочным» сепсисом в этом же исследовании летальность оказалась достоверно более высокой – 34% ($p < 0,01$) [Bernard G.R. et al., 2001].

21.2. СЕПСИС И МИКРОБНАЯ НАГРУЗКА. ВЫЯВЛЕНИЕ СЕПСИСА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАТОЛОГИИ. НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

От других инфекций сепсис принципиально отличается тем, что это полиэтиологичное заболевание развивается с участием условно-патогенных микроорганизмов – представителей микробиоты человека. Второе важное отличие – для излечения от сепсиса не требуется полной элиминации этих микроорганизмов из организма хозяина. Принципиальное значение имеет массивность **бактериальной нагрузки** – именно она необходима для запуска системной воспалительной реакции и «паралича» первичного звена иммунореактивности – фагоцитоза, т.е. для манифестации сепсиса.

Для валидации микробной нагрузки исследователи используют самые разные критерии, так как четких единиц измерения микробной нагрузки нет.

Например, под микробной нагрузкой подразумевают и соответственно измеряют:

- число колониеобразующих бактерий в определенном объеме биологического материала;
- концентрацию липополисахарида (LPS), пептидогликана или других структурных компонентов клеточной стенки бактерий;
- количественное содержание копий ДНК потенциального патогена;
- уровень теста на PCT как основного маркера сепсиса;
- уровень провоспалительных цитокинов;
- уровень АММ (см. ниже) и др.

Патофизиологические механизмы сепсиса окончательно не расшифрованы и продолжают углубленно изучаться. Установлено, что в основе генерализованного (или системного) воспаления — сложный многокомпонентный процесс, приводящий к активации клеток под действием провоспалительных медиаторов — цитокинов. Этот процесс не ограничивается активацией нейтрофилов, моноцитов, эндотелия, а вовлекает все органы и системы человека, включая нейроэндокринную регуляцию, коагуляцию, фибринолизис и др. На молекулярном уровне под действием микробных факторов, связывающихся с рецепторами, индуцируется транскрипция генов воспалительного и иммунного ответа, что влечет за собой выброс медиаторов, неуправляемый каскад воспалительных реакций, клеточное повреждение, дисфункцию жизненно важных органов [Vincent J.L., Abraham E., 2006]. Характерно, что связь с первичным очагом микробной агрессии может утрачиваться. Более того, у ряда лиц, развивающих сепсис на фоне тяжелого соматического заболевания, так называемые «входные ворота» не удается установить, из-за чего появился термин «терапевтический сепсис», очевидно, в противовес хирургическому, когда причину сепсиса можно объяснить неадекватным лечением инфицированной раны, несанированным очагом инфекции или травматичным вмешательством.

Сепсис в отделениях реаниматологии. Прогресс медицины — это прежде всего оказание хирургической помощи и реанимационного пособия для продления жизни категориям наиболее ослабленных больных. Международный опыт показывает, что

этот процесс сопровождается ростом числа отделений интенсивного лечения/*intensive care units* (ICU), расширением их коечного фонда. Закономерно, что проблема сепсиса чрезвычайно актуальна для отделений анестезиологии-реаниматологии, где концентрируются наиболее тяжелые больные высокого риска по развитию инфекционных осложнений. Европейские эпидемиологические исследования I и II «Распространенность инфекции в отделениях интенсивной терапии»/*European Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC I и EPIC II) показали, что сепсис широко распространен в ICU практически любого профиля (хирургической реанимации, онкогематологии, кардиореанимации, ожоговые, неонатальные и т.д.), но, самое главное, именно сепсис с полиорганной недостаточностью служит ведущей причиной летальности в этих отделениях. Сводные данные зарубежных исследований свидетельствуют, что доля сепсиса среди больных, находящихся в ICU экономически развитых стран, достигает 9–35%.

Причины послеоперационного сепсиса сегодня нельзя объяснить нарушениями асептики или свести к санитарно-эпидемиологическим недоработкам в хирургическом стационаре. Как уже было сказано, проблема сепсиса наиболее остро стоит в ведущих клиниках Западной Европы, США и Японии, где эти вопросы решены на самом современном уровне. Особенно тревожит ситуация, когда сепсис становится причиной неудач у больных, которые могли быть излечены путем выполнения уникальных оперативных вмешательств, например в трансплантологии.

Новые «неантибактериальные» стратегии в лечении. Сепсис — это прогрессирующий патологический процесс, исключающий возможность самоизлечения. У больного сепсисом избежать летального исхода можно лишь при своевременном назначении комплексного этиопатогенетического лечения.

Искусство лечения сепсиса — это вся медицина и... еще немного.

Достаточно перечислить только основные «блоки» терапии: хирургическая санация очагов инфекции, антибактериальная

терапия, инфузионная терапия, использование вазопрессоров, инотропная терапия, ИВЛ, заместительная терапия функции почек и т.д.

Важное требование: антибактериальная терапия должна начинаться как можно раньше — непосредственно после постановки диагноза. Перед введением антибиотиков осуществить забор необходимых проб (кровь, раневое отделяемое, гной и т.д.) для выполнения микробиологических исследований. Если в момент постановки диагноза сепсиса пациент уже получал какие-либо антибиотики, то в течение часа необходимо их заменить на более «мощные», так как появление признаков новой органной дисфункции (а именно в этот момент, согласно новым критериям, ставится диагноз сепсиса) свидетельствует о неадекватности проводимой ранее терапии. Потенциальные возбудители и антибактериальная терапия подробно обсуждены в предыдущих главах. Серьезные неудачи подталкивают к поиску альтернативных подходов к лечению сепсиса.

В последние два десятилетия в мире был предложен, экспериментально обоснован, разработан и апробирован в клинике целый ряд новых стратегий. В отличие от классической терапии в этих стратегиях подразумевалось изменение основной точки приложения лечебного воздействия, поэтому ниже в табл. 14 название стратегий приведено в зависимости от выбранной мишени.

Таблица 14

Стратегии лечения сепсиса, уже прошедшие клинические испытания (по данным J.L. Vincent, E. Abraham, 2006)

Стратегии по выбору мишени	Название
Антиэндотоксиновые	HA-TA (моноклональные антитела) <i>Endotoxin stimulation/ES</i> (стимуляция эндотоксином: специфические антитела к эндотоксину) <i>Lipopolysaccharide (LPS) analogs</i> (аналоги липополисахарида)
Антицитокиновые	<i>Anti-tumor necrosis factor (TNF) antibodies</i> (антитела к фактору некроза опухоли) <i>TNF-receptors</i> (рецепторы к TNF) <i>Anti-interleukin 1/IL-1 antibodies</i> (антитела к интерлейкину 1)

Продолжение ↪

Стратегии по выбору мишени	Название
Стратегии против других медиаторов	<i>Nitric oxide</i> (оксид азота: ингибиторы синтазы оксида азота) – <i>L-N-monomethylarginine/L-NMMA</i> (мометил-L-аргинин) <i>Methylene blue – guanylate cyclase inhibitor/GCI</i> (метилевый синий – ингибитор гуанилатциклазы) <i>Platelet-activating factor/PAF acetylhydrolase</i> (ацетилгидролаза, разрушающая тромбоцитарный активатор) <i>Arachidonic acid metabolites</i> (метаболиты арахидоновой кислоты)
Антикоагуляционные	<i>Antitrombin III</i> (антитромбин III) <i>Tissue factor pathway activator</i> (активатор клеточных факторов) <i>Activated protein C/APC</i> (активированный протенин С – зигрин)
Иммуностимулирующие	<i>Granulocyte-colony stimulating factor/G-CSF</i> (колониестимулирующий фактор гранулоцитов) <i>Interferon/IFN</i> (интерферон) <i>Immunonutrition</i> (иммунное питание)
Элиминационные	<i>Haemofiltration</i> (гемофильтрация)

На предварительных этапах в экспериментах на животных новые лечебные препараты давали весьма обнадеживающие результаты, и каждый раз исследователям казалось, что ключ к решению проблемы лечения сепсиса наконец найден. В целях объективной клинической оценки эффективности вышеперечисленных препаратов для каждого из них были организованы международные многоцентровые контролируемые исследования. Обязательным требованием к дизайну были рандомизация исследуемой и контрольной групп двойным слепым методом с применением плацебо. Однако в результате оказалось, что экспериментальные данные о снижении летальности не подтвердились в клинике, т.е. применение новых технологий не привело к достоверному повышению выживаемости больных сепсисом.

Периодически публикуются сообщения о локальных инициативах, направленных на снижение летальности от сепсиса. Так, в 21 госпитале штата Калифорния (США) после разбора

50 летальных случаев в каждом из госпиталей администрация и врачебный персонал убедились в том, что именно сепсис выступил ведущей причиной госпитальной летальности. Создана мультидисциплинарная команда, разработаны алгоритм быстрой идентификации сепсиса, единая электронная база данных, система быстрого реагирования, региональная консультативная помощь. Число зарегистрированных случаев сепсиса возросло с 35,7 до 98,3 на 1 тыс. госпитализированных, но благодаря ранней адекватной терапии все показатели лечения улучшились, а общая летальность в госпиталях снизилась на 14% [Crawford B. et al., 2012].

В последние несколько лет растет число исследований, выполненных в достаточно авторитетных клиниках Западной Европы, подтверждающих реальную возможность снизить число инфекций и летальность в отделениях реанимации при использовании стратегии антибиотикотерапии, которую называют «селективной деконтаминацией». Суть последней простая — энтерально для деконтаминации кишечника и/или ротоглотки вводят антибиотики, селективно действующие на условно-патогенную аэробную флору и не влияющие на анаэробы. Краеугольным камнем в многолетней дискуссии «за» и «против» селективной деконтаминации был вопрос о потенциальной опасности роста антибиотикорезистентности при дополнительном введении пероральных антибиотиков. В итоге получен долгожданный ответ на этот вопрос: группой канадских ученых проведен детальный метаанализ более 64 (из них 47 — рандомизированные, контролируемые) оригинальных исследований, применявших стратегию селективной деконтаминации, и доказано, что развитие резистентности в отделениях интенсивной терапии не связано с селективной деконтаминацией [Daneman N. et al., 2013].

21.3. О ВЕДУЩЕЙ ПРИЧИНЕ СМЕРТИ ПРИ СЕПСИСЕ. ПОИСК НОВЫХ КОНЦЕПЦИЙ

Детальный ретроспективный анализ причин летальных исходов проведен группой авторов [Vincent J.L. et al., 2011] по базе данных 28 стран, содержащей все сведения о 4459 больных тяжелым сепсисом. Было показано следующее: в 28-дневный срок

с момента постановки диагноза *сепсис* умер 1201 человек, т.е. летальность составила 27%. Анализ показал, что для всех умерших больных характерно повышение в динамике индивидуальных показателей шкалы SOFA, которая, как известно, отражает выраженность органических нарушений.

Основными причинами смерти были:

- у 43% – полиорганная недостаточность, ассоциированная с сепсисом;
- у 22,6% – рефрактерный септический шок;
- у 13% – респираторные нарушения, реже другие.

Таким образом, вполне обоснованно сегодня механизмы органических дисфункций, развивающихся у больных сепсисом, находятся в центре внимания исследователей.

Результаты патологоанатомических исследований органов и тканей у больных, умерших от сепсиса, удивляют исследователей несоответствием гистологических находок степени дисфункции органов. Патологоанатомы отмечают: «У пациентов, умерших от сепсиса, органы выглядят нормальными...» [Hotchkiss R.S., Karl I.E., 2003].

Обращают на себя внимание следующие факты:

- у умерших от сепсиса клетки сердца, почек, печени и легких были подвергнуты минимальным изменениям;
- у пациентов с клиническими признаками миокардиальной депрессии не было данных о повреждении кардиомиоцитов;
- у пациентов с сепсисом и острой почечной недостаточностью нефроны и каналы сохранились.

Поиск новых концепций сепсиса. Вполне логично появление концепции о ведущей роли митохондриальной дисфункции при сепсисе [Singer M., 2007]. В последние годы получены доказательства, что при сепсисе в условиях пролонгированного воспаления, тканевой гипоксии, эндокринной перестройки и др. происходит подавление активности митохондрий, их повреждение и снижение синтеза протенинов. Митохондрии, как известно, – это внутриклеточные органеллы размером с бактерию (около 1 × 2 мкм). Объемная доля митохондрий в клетке наряду с другими органеллами довольно значительна, а функциональное значение невозможно переоценить. Так, обычно в клетке содержится около

1000–2000 митохондрий, общий объем которых составляет до 25% от общего объема клетки. Митохондрии покрыты двумя мембранами. Наружная мембрана гладкая, внутренняя имеет выросты внутрь — кристы, они увеличивают площадь внутренней мембраны, чтобы расположить на ней как можно больше ферментов клеточного дыхания. Внутренняя среда митохондрии называется матрикс. В нем находятся кольцевая ДНК и мелкие рибосомы, за счет них митохондрии самостоятельно синтезируют для себя часть белков, поэтому их называют *полуавтономными органоидами*. Основная функция митохондрий — обеспечение клеточного дыхания, так как они поставляют энергию для жизнедеятельности клетки, служат «энергетическими станциями клетки». С учетом вышеизложенного понятно, что при воздействии факторов, приводящих к тотальной дисфункции митохондрий, вполне вероятно развитие полиорганной недостаточности даже при отсутствии видимых повреждений (некрозов) органов и тканей. Именно такую полиорганную недостаточность наблюдают при сепсисе. Можно привести перечень вероятных факторов, способствующих дисфункции митохондрий при сепсисе (гипоксия, медиаторы воспаления и т.д.), но окончательно природа этих повреждающих агентов пока не установлена.

Одна из новых концепций сепсиса условно названа **«концепцией гибернации»**. Приведенные выше факты позволяют рассматривать полиорганную недостаточность при сепсисе как временное состояние «замирания» или «засыпания» метаболизма клеток, схожее с известным в природе явлением гибернации. Этот адаптивный механизм, по мнению M. Singer (2008), — своего рода защитная реакция к меняющимся условиям существования и предотвращает массивную гибель клеток. Крайне важно, что на ранних стадиях это состояние обратимо, т.е. благоприятный исход тем более вероятен, чем раньше сепсис будет распознан. Решающую роль, следовательно, приобретает адекватная цельориентированная терапия. Но для выбора верной мишени нужны новые знания о механизмах развития этой «гибернации». Тот факт, что дисфункции при сепсисе подвергаются клетки разных органов, косвенно указывает на существование универсального механизма регуляции и универсальной мишени.

Как уже указывалось ранее, ряд авторов предлагают рассматривать полиорганную недостаточность как своеобразную реакцию адаптации, сходную с явлением гибернации — через ингибцию митохондрий. Одна из версий: прямое повреждающее действие на митохондрии могут оказывать такие эндогенные газообразные соединения, как оксид азота (NO), оксид углерода (CO), сероводород (H₂S), тем более что все три газа образуются при воспалении. В литературе есть данные о способности этих газов ингибировать IV комплекс дыхательной цепи митохондрий, препятствуя передаче электронов и образованию супероксид радикалов, которые ведут к формированию пероксинитритов, а более реактивные формы ингибируют I комплекс обратимо через нитрозилирование или необратимо через нитрование [Frost M.T. et al., 2005]. При истощении глутатиона, важного митохондриального антиоксиданта, возникает повреждение комплекса I дыхательной цепи митохондрий активными формами кислорода.

Результаты наших исследований в области микробного метаболизма легли в основу нового направления в изучении сепсиса — роли бактериальных экзосубстратов в развитии сепсиса, в том числе посредством влияния субстратов микробного происхождения на функции митохондрий.

Микробиом и экзосубстраты бактерий. Известно, что в организме человека различают четыре группы тканей — эпителиальную, соединительную, нервную и мышечную. «Пятой тканью» называют **микробиом** человека, т.е. совокупность клеток микроорганизмов, населяющих биоценозы, и прежде всего кишечник человека. Сегодня можно говорить о реальном участии так называемой «пятой ткани» в метаболических процессах организма человека.

Микробиом здорового человека насчитывает до 500–1000 видов микроорганизмов и состоит из астрономического числа микробных клеток (10^{13} – 10^{14}). Важно иметь в виду, что число генов у микробиоты кишечника в 100 раз больше, чем в геноме человека [Gill S.R. et al., 2006], что и объясняет значительно более высокую приспособляемость микробиома к изменениям условий среды обитания по сравнению с организмом самого человека [Shenderov B.A., 2007; Shenderov B.A., 2013]. Поскольку для микробиома именно организм человека служит средой, критиче-

ские состояния, сопровождающиеся изменениями параметров гомеостаза человека, бактериями будут переноситься лучше, чем клетками самого человека, за счет расширенных возможностей к экспрессии генов, обеспечивающих выживание бактерий в измененных условиях. Другими словами, прогрессирование любого тяжелого заболевания неизменно приводит к нарушениям метаболизма, а клетки и ткани организма человека имеют в сравнительном плане более ограниченные компенсаторные возможности в поддержании жизнедеятельности, чем микробиом.

Важно отдавать себе отчет, что *микробиом* не просто выживает, а на определенных этапах заболевания (при развитии органических нарушений, т.е. *при критических состояниях*) *начинает работать против организма хозяина*, в биологическом плане, по-видимому, *воспринимая человека* (его ткани, органы, клетки и субклеточные структуры — митохондрии) *как конкурента в условиях ограниченных ресурсов*.

Предложена принципиально новая гипотеза о механизме влияния бактерий на митохондриальную дисфункцию и гормональную регуляцию в организме человека посредством низкомолекулярных экзометаболитов бактерий, а именно, АММ.

Нарушение этой регуляции играет роковую роль в развитии и танатогенезе сепсиса.

В основе нашего научного поиска — представления о том, что микробиом располагает системой сигнальных молекул, которые в норме направлены на регуляцию метаболической активности и численности составляющих его сотен видов бактерий. В случае развития критического состояния ряд сигнальных молекул «устремляются» во внутреннюю среду человека (кровь), а в качестве основной мишени «выбирают» клетки организма хозяина (и/или митохондрии). Нам удалось установить химическую структуру низкомолекулярных микробных метаболитов, которые продуцируются и потребляются бактериями, составляющими микробиоту здорового организма. Наиболее значимые из них имеют ароматическое строение, поэтому мы их называем «ароматические микробные метаболиты». Установлено, что их

уровни в крови человека достоверно изменяются при сепсисе. Так, некоторые из АММ в крови повышаются при сепсисе многократно, в 8–10 раз и более. Это позволяет использовать определенные микробные метаболиты для диагностики сепсиса [Белобородова Н.В. и др., 2011], а их суммарное количество — для мониторинга эффективности лечения в качестве маркеров, отражающих степень микробной нагрузки.

На сегодняшний день установлено, что и негидроксилированные и гидроксилированные АММ способны влиять на функцию митохондрий [Fedotcheva N.I. et al., 2008; Федотчева Н.И. и др., 2010; 2012], но точки приложения их действия и эффекты существенно отличаются.

Получены также данные, что именно гидроксилированные АММ, доминирующие в метаболическом профиле фенольных метаболитов сыворотки крови у больных сепсисом, влияют на функциональное состояние нейтрофилов, подавляя их активность, что может играть существенную роль в развитии иммуносупрессии. Результаты клинических и экспериментальных исследований об участии АММ в септическом процессе отражены в публикациях [Белобородова Н.В., и др., 2011а; 2011б; Белобородова Н.В., 2012; Белобородова Н.В. и др., 2012; Beloborodova N. et al., 2012; 2012a].

Важно отметить, что предложенная концепция о роли АММ в патогенезе сепсиса не отрицает, а, напротив, может логично объединить приведенные выше представления о роли митохондриальных и метаболических нарушений и объяснить загадочный механизм обратимости органных дисфункций на ранних стадиях септического процесса.

Этиология. Еще в начале XX в. тысячи людей погибали от дизентерии, пневмоний, раневых инфекций. Открытие антибиотиков и внедрение их в клиническую практику позволило спасти миллионы человеческих жизней. Сегодняшнюю медицину невозможно представить без противомикробных препаратов. Использование антибиотиков в европейских странах в 2011 г., выраженное в условных суточных дозах/*defined daily doses* (DDD), составляло 15–45 суточных доз на 1 тыс. населения в сутки [New WHO report, 2014]. Ежегодно в России через аптечную сеть продается 170–180 млн ушаковок антибиотиков более чем на 20 млрд руб. В настоящее время в российских аптеках реализуется порядка 370 различных брендов антибиотиков, которые производятся 240 производителями [DSM Group, 2016].

В настоящее время доказано, что нерациональное и необоснованное применение противомикробных препаратов ведет к росту устойчивости бактерий к антибиотикам и увеличению этиологической роли микроорганизмов, ранее не встречавшихся в структуре основных возбудителей [Ashiru-Oredope D. et al., 2012]. К числу таких патогенов относится *Clostridium difficile*. Токсигенный штамм *C. difficile* – этиологический агент псевдомембранозного колита.

Первое сообщение об энтероколите с летальным исходом было сделано Billroth в 1867 г. [Coutsoftides T. et al., 1979].

В 1893 г. американский хирург J. Finney описал клинический случай диарей, закончившийся смертью пациентки. На аутопсии в кишечнике больной были обнаружены образования, описанные как «дифтеритические мембраны». В последующем такое поражение кишечника получило название «псевдомембранозный колит». До внедрения антибиотиков в клиническую практику это заболевание встречалось очень редко у пациентов, перенесших обширные операции на ЖКТ. Диагноз устанавливали только при аутопсии. Патоморфологические данные свидетельствовали об инфекционной природе этого заболевания, но в течение длительного времени установить истинного возбудителя не удавалось. В 1960-х годах этиологическим фактором псевдомембранозного колита считался *Staphylococcus aureus* [Hummel R.P. et al., 1954; Keeffe E.B. et al., 1974]. Тем не менее применение антибиотиков с антистафилококковой активностью для профилактики и лечения инфекционных осложнений увеличивало частоту диарей у пациентов и приводило к развитию тяжелых форм энтероколита. Только во второй половине 1970-х годов была доказана этиологическая роль *C. difficile* в развитии псевдомембранозного колита [Chang T.W. et al., 1978; George R.H. et al., 1978].

Clostridium difficile – грамположительные, спорообразующие анаэробные бактерии, впервые были описаны I. Hall и E. O'Toole в 1935 г. Название *difficile* (от *difficult* – сложный) исследователи дали этой клостридии, сославшись на «необычные трудности, которые встретились при ее изоляции и изучении» [Sneath P.H.A. [ed.] et al., 1986].

C. difficile широко распространены в природе. Они были обнаружены в морских отложениях и почве, выделены из кишечника верблюдов, лошадей, собак, кошек и домашних птиц. Бессимптомное носительство *C. difficile* среди взрослых людей встречается в 1,9–4% [Aronsson B. et al., 1985; Alfa M.J. et al., 1988].

Споры *C. difficile* устойчивы к воздействию химических и физических факторов и могут длительно оставаться жизнеспособными в условиях окружающей среды.

Факторами патогенности *C. difficile* служат токсины А и В, которые в организме человека проявляют синергизм действия. Токсин А – энтеротоксин, нарушающий барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В – цитотоксин. Он

сильнее токсина А в 1 тыс. раз и для развития инфекции обязательен. В эксперименте пикограмм токсин В способен оказывать цитопатический эффект. В большинстве своем при псевдомембранозном колите поражение ограничено толстой кишкой. При тяжелых формах заболевания возможны системные осложнения, в том числе лихорадка, гипотензия и шок. В экспериментах на животных показано, что это связано с системным распространением токсинов [Steele J. et al., 2012]. Около 10% штаммов *C. difficile*, выделенных в стационарах, продуцируют бинарный токсин/*binary toxin* (цитолетический дистилляционный токсин/*cytolethal distending toxin* – CDT). Этот токсин относится к семейству клостридиальных *iota-like*-токсинов. Штаммы, продуцирующие бинарный токсин, отличаются повышенной вирулентностью. У пациентов, инфицированных таким штаммом, псевдомембранозный колит протекает в более тяжелой форме, чаще отмечаются рецидивы заболевания и летальные исходы [Gonçalves C. et al., 2004; Schwan C. et al., 2009; Lanis J.M. et al., 2010]. Штаммы *C. difficile*, не продуцирующие токсины, непатогенны.

Ведущими факторами риска развития псевдомембранозного колита служат предшествующая антибактериальная терапия и госпитализация в течение последних 3 мес. Прием противомикробных препаратов – основной фактор риска развития инфекции, вызванной *C. difficile*. Антибиотики подавляют нормальную микрофлору кишечника и создают нишу для развития вегетативных форм клостридий. Самый высокий риск развития псевдомембранозного колита в течение первого месяца после лечения антибиотиками. Развитие заболевания могут вызвать любые противомикробные препараты, но чаще всего псевдомембранозный колит отмечается после лечения клиндамицином, хинолонами, цефалоспоридами II, III поколения и карбапенемами. Наименьшим «колитогенным» действием обладают макролиды, тетрациклины, тигециклин [Aronsson B. et al., 1985; Garey K.W., Dao-Tran T.K. et al., 2008; Garey K.W., Sethi S. et al., 2008; Hensgens M.P. et al., 2012].

Кроме основных, описаны и другие факторы риска развития псевдомембранозного колита. Ряд исследователей указывают, что риск инфицирования *C. difficile* увеличивается у пациентов

старше 65 лет [Schwan C. et al., 2009; Lanis J.M. et al., 2010; Hensgens M.P. et al., 2012]. Вероятно, это связано с возрастными нарушениями микроэкологии кишечника и ослаблением иммунитета. В группу риска попадают пациенты, получающие терапию ингибиторами протонной помпы и H₂-блокаторами [Schwan C. et al., 2009; Hensgens M.P. et al., 2012].

Число фактов внутрибольничного заражения *C. difficile* в последние годы увеличивается во всем мире. Так, в 2009 г. в США зарегистрировано 336 тыс. случаев псевдомембранозного колита, что составляет 1% всех госпитализаций в стационары этой страны [Lucado J. et al., 2012]. В Саксонии за 5 лет заболеваемость увеличилась в 6 раз [Burckhardt F. et al., 2008]. В крупных стационарах распространенность заболевания может достигать 40,3 случая на 100 тыс. койко-дней [Hensgens M.P. et al., 2012]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в 183 стационарах США, в структуре возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, *C. difficile* занимает 1-е место (12,1%), опережая таких возбудителей, как *S. aureus* (10,7%), *K. pneumoniae* (9,7%) и *E. coli* (9,3%) [Magill S.S. et al., 2014]. В России инфекция, вызванная *C. difficile*, не подлежит обязательной регистрации, поэтому оценить реальную заболеваемость и распространенность этого возбудителя не представляется возможным. Во многих стационарах псевдомембранозный колит не рассматривается как серьезная проблема, а без проведения обследования пациентов на *C. difficile*-инфекцию многие эпизоды заболевания остаются недиагностированными. Однако замкнутые пространства стационаров с большим скоплением людей, имеющих различные факторы риска, способствуют передаче *C. difficile* контактным путем через руки медицинского персонала и различные предметы ухода [Cohen S.H. et al., 2010].

Клиническая картина *C. difficile*-инфекции может различаться в зависимости от степени тяжести заболевания. Типичны проявления – водянистый стул, боли в животе и субфебрильная температура. Часто отмечают лейкоцитоз и гипоальбуминемию. Частота стула достигает 10 раз в сутки, при тяжелых формах доходя до 20–30 раз. Диарея носит упорный характер, и при отсутствии лечения у пациентов быстро развиваются водно-электролитные нарушения. Легкие формы псевдомембранозного

колита часто остаются не диагностированы. При тяжелом течении ведущими становятся системные проявления заболевания: спутанность сознания, гектическая лихорадка, вентиляционные нарушения, выраженный лейкоцитоз, вплоть до лейкомоидных реакций, значительные электролитные расстройства. У пациентов с таким вариантом течения заболевания может развиваться токсическая дилатация толстой кишки при отсутствии диарей [Bobo L.D. et al., 2011].

Рецидивы псевдомембранозного колита отмечаются примерно в 20% случаев [Wenisch J.M. et al., 2012]. Причиной рецидива инфекции может быть как неполная санация кишечника пациента от спор, так и повторное заражение. Факторами риска рецидивирования заболевания являются продолжающаяся антибактериальная терапия, применение антисекреторных препаратов и пожилой возраст больных [Garey K.W., Sethi S. et al., 2008].

Смертность при псевдомембранозном колите зависит от тяжести симптомов, сопутствующих заболеваний, возраста пациентов и колеблется в пределах 9,3–22% [Bauer M.P. et al., 2011; Wenisch J.M. et al., 2012; Berdichevski T. et al., 2013; Lessa F.C. et al., 2015]. При развитии молниеносной формы заболевания летальность достигает 53% [Lamontagne F. et al., 2007].

Диагностика основана на комплексной оценке анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных [Bartlett J.G., Gerding D.N., 2008].

Псевдомембранозный колит может быть заподозрен у пациентов с диареей, из анамнеза которых известно о предшествующей в течение 2 мес. антибактериальной терапии, госпитализации в другое лечебное учреждение или у которых диарея развилась спустя 72 ч после настоящей госпитализации. Для подтверждения диагноза необходимо проведение лабораторно-инструментальных методов обследования. Изменения, выявляемые при общеклинических лабораторных исследованиях крови и кала, рентгенологическом и ультразвуковом исследовании брюшной полости, неспецифичны. Они помогают установить степень тяжести заболевания.

Эндоскопическое исследование позволяет оценить выраженность морфологических изменений в кишечнике. В тяжелых ситуациях заболевания при эндоскопическом исследова-

нии отмечают диффузную гиперемию и отечность слизистой оболочки кишечника с утолщением стенки кишки. На поверхности обнаруживают характерные фибриновые бляшки желтовато-белого цвета (псевдомембраны) 2–10 мм в диаметре, имеющие тенденцию к слиянию при прогрессировании процесса. Гистологическое исследование выявляет, что псевдомембраны состоят из фибрина, слизи, эпителиального детрита, разрушенных нейтрофилов. Типичная макроскопическая картина изменений в кишечнике позволяет подтвердить диагноз. На ранних стадиях заболевания псевдомембраны в кишечнике не обнаруживаются. В связи с плохой переносимостью пациентами исследования, невысокой чувствительностью и риском перфорации кишки показания к эндоскопическому исследованию при псевдомембранозном колите ограничены [Bartlett J.G., Gerding D.N., 2008; Berdichevski T. et al., 2013].

При классическом бактериологическом исследовании можно выделить и идентифицировать *C. difficile*. Но без последующего определения продукции токсинов данный метод не позволяет отличить бессимптомное носительство нетоксигенного штамма от *C. difficile*-инфекции. Кроме того, бактериологическое исследование требует длительного времени и значительных материальных затрат. Это ограничивает показания к проведению данного анализа. Он используется только для научных и эпидемиологических целей.

Основным методом подтверждения диагноза псевдомембранозного колита является обнаружение токсинов *C. difficile* в кале. Современные международные рекомендации по диагностике *C. difficile*-инфекций предлагают использование нескольких вариантов диагностических тестов (табл. 15) [Crobach M.J. et al., 2009; ASM, 2010; Surawicz C.M. et al., 2013; Debast S.B. et al., 2014]. Предложенные методы обладают различной чувствительностью, специфичностью и стоимостью.

Согласно рекомендациям Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней/*European Society of clinical microbiology and infectious disease (ESCMID)* обследование пациентов на *C. difficile*-инфекцию должно проводиться только при наличии жидкого стула [Crobach M.J. et al., 2009]. Образцы оформленного кала необходимо исключать из анализа.

Основные методы диагностики *S. difficile*-инфекций

Метод исследования	Время для получения результата, ч	Комментарий
Определение глутаматдегидрогеназы (ГДГ) методом иммуноферментного анализа (ИФА)	2	Метод для первоначального скрининга. Высокая чувствительность, низкая стоимость, низкая специфичность. Для положительных образцов необходимо подтверждение токсинообразования
Определение токсинов А и В	2	Подтверждающий тест для ГДГ-положительных образцов. Высокая специфичность, низкая стоимость. Чувствительность зависит от производителя тест-систем
ПЦР-диагностика для выявления генов, кодирующих образование токсинов	4	Высокая чувствительность. Возможность ложноположительных результатов в связи с низкой специфичностью. Не рекомендуется для скрининга. Высокая стоимость
Определение цитотоксичности	24–72 ч	«Золотой стандарт» для определения токсинов в кале. Редко используется для рутинной диагностики. Высокая стоимость и трудоемкость
Культуральное (бактериологическое) исследование	Более 3 дней	При выделении чистой культуры обязательно подтверждение токсинообразования. Ограниченное применение из-за высокой стоимости и длительности. Чистая культура необходима для определения чувствительности к антибиотикам у больных в критическом состоянии и во время внутрибольничных вспышек

Это объясняется тем, что основным признаком заболевания является диарея, вызванная токсинами *C. difficile*. Бессимптомное носительство нетоксигенных штаммов не требует лечения пациентов. Исключения составляют клинические ситуации, когда отсутствие диареи связано с парезом кишечника и/или развитием токсической дилатации толстой кишки. При клиническом выздоровлении от *C. difficile*-инфекции лабораторное подтверждение не требуется.

Идеальный метод диагностики *C. difficile*-инфекции должен быть быстрым, специфичным, чувствительным и недорогой. Очевидно, что ни один из существующих методов не может удовлетворить всем перечисленным требованиям. Поэтому ESCMID рекомендует применять одновременно несколько тестов. Примерный алгоритм диагностики *C. difficile*-инфекции представлен в табл. 15.

Каждое лечебное учреждение должно самостоятельно разрабатывать алгоритм диагностики *C. difficile*-инфекции в зависимости от имеющихся возможностей. Для повышения качества и достоверности диагностики в настоящее время рекомендуется двухступенчатый алгоритм, включающий первоначально быстрый и чувствительный тест с последующим подтверждением более специфичным методом. Наиболее рационально применение тест-систем для обнаружения глутаматдегидрогеназы (ГДГ) или токсинов *C. difficile* с последующим подтверждением цитотоксическим тестом или ПЦР. Такой подход позволяет диагностировать *C. difficile*-инфекцию на ранней стадии и избежать гипердиагностики. Повторная отправка на исследование нескольких образцов подряд не рекомендуется.

Лечение. Подтверждение инфекции, вызванной токсигенным штаммом *C. difficile*, требует быстрого изменения тактики ведения пациента. Прежде всего рекомендуется отменить антибиотики, на фоне которых развилась картина псевдомембранозного колита. Продолжение системной антибактериальной терапии увеличивает риск рецидива псевдомембранозного колита [Surawicz С.М. et al., 2013]. Если основное заболевание пациента требует продолжения противомикробной терапии, то целесообразно заменить препараты на «менее колитогенные», такие как тетрациклины или тигециклины.

В Международных рекомендациях по лечению *C. difficile*-инфекции объем терапевтических мероприятий указан для различных групп пациентов (табл. 16) [Surawicz С.М. et al., 2013; Debast S.B. et al., 2014]. Различают легкую, тяжелую формы псевдомембранозного колита и рецидивирующее течение. Отдельно выделена группа пациентов, у которой невозможен пероральный прием антибиотиков. Степень тяжести псевдомембранозного колита определяется на основании лабораторных показателей. При легкой форме в периферической крови обнаруживается менее 15 000/мкл лейкоцитов, сывороточный креатинин не достигает 1,5-кратного исходного уровня. При тяжелой инфекции отмечается лейкоцитоз более 15 000/мкл, гипоальбуминемия (ниже 30 г/л), уровень креатинина выше 133 мкмоль/л или превышает исходный более чем в 1,5 раза. При наличии у пациента с легкой формой псевдомембранозного колита дополнительных факторов риска, таких как возраст старше 65 лет, иммуносупрессия, тяжелые сопутствующие заболевания, стартовая терапия должна проводиться в соответствии с рекомендациями для тяжелой формы заболевания.

Несмотря на то что чаще всего причиной развития *C. difficile*-инфекции являются антибиотики, именно своевременное назначение этиотропной антибактериальной терапии служит основой успешного излечения псевдомембранозного колита.

Иногда, при легкой форме псевдомембранозного колита, отмена антибиотиков, которые вызвали инфекцию, может привести к исчезновению симптомов заболевания в течение 48 ч. Однако так как заранее предсказать течение заболевания невозможно, то специфическое лечение назначают обязательно. Препаратом выбора считается метронидазол. При легких формах псевдомембранозного колита статистически значимых различий в эффективности терапии, частоте осложнений и рецидивов при лечении метронидазолом и ванкомицином не выявлено. Лечение легких форм псевдомембранозного колита метронидазолом более оправданно с экономических позиций.

У больных с тяжелой *C. difficile*-инфекцией ванкомицин значительно превосходит по эффективности метронидазол [Zag F.A. et al., 2007; Debast S.B. et al., 2014]. Внутривенное введение ванкомицина для лечения *C. difficile*-инфекции не показано, так как

Таблица 16

Рекомендации Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней по лечению инфекции, вызванной *C. difficile* (no S.B. Debast et al., 2014)

Степень тяжести (группы пациентов)	Терапия	Длительность
Легкая	Отмена антибиотика, вызвавшего диарею; наблюдение при отсутствии ухудшения состояния	48 ч
	<i>Метронидазол</i> 500 мг × 3 раза перорально или <i>Ванкомицин</i> 125 мг × 4 раза перорально	10 дней
Тяжелая	<i>Ванкомицин</i> 125 мг (250–500 мг) × 4 раза перорально или <i>Фидаксомицин*</i> 200 мг × 2 раза перорально	10 дней
	Хирургическое лечение в случае развития «токсической мегаколон», острого живота или тяжелой кишечной непроходимости	
Первый рецидив	<i>Ванкомицин</i> 125 мг (250 мг) × 4 раза перорально или <i>Фидаксомицин*</i> 200 мг × 2 раза перорально	10 дней
Непрерывно рецидивирующее течение	<i>Ванкомицин</i> 125 мг (250 мг) × 4 раза перорально (10 дней) с последующей пульс-терапией (250–500 мг перорально каждые 2–3 дня)	5 нед.
	<i>Ванкомицин</i> 125 мг (250 мг) × 4 раза перорально (10 дней) с последующим постепенным снижением дозы до 125 мг/сут	7 нед.
	При значительном ухудшении состояния и многократных рецидивах трансплантация кишечной микрофлоры (<i>fecal microbiota transplantation</i>)	
Пациенты, у которых невозможен прием пероральных антибиотиков	<i>Метронидазол</i> 500 мг × 3 раза внутривенно + <i>ванкомицин</i> 500 мг (в 100 мл физиологического раствора) × 4 раза ректально в ретенционной клизме или через назогастральный зонд ± <i>тигекцилин</i> 50 мг × 2 раза внутривенно	10 дней

* *Фидаксомицин* - препарат из группы макролидов, одобрен в 2011 г. FDA для лечения *C. difficile*-инфекции. В настоящее время в России не зарегистрирован.

при таком способе введения в просвете кишки не достигается необходимая терапевтическая концентрация. При пероральном приеме он не всасывается из просвета ЖКТ. Это позволяет создать высокие концентрации в просвете толстой кишки и избежать развития побочных эффектов даже при длительном применении.

При парезе кишечника принятый перорально ванкомицин не достигает толстой кишки. Для таких пациентов рекомендуется введение препарата через назогастральный зонд или путем удерживаемых клизм. У этой группы пациентов рекомендуется внутривенное назначение тигециклина [Kopterides P et al., 2010].

При молниеносном течении псевдомембранозного колита или развитии токсической дилатации толстой кишки, выраженной кишечной непроходимости или перфорации кишечника показано хирургическое лечение (тотальная или субтотальная колэктомия). Смертность от экстренной операции при осложненном псевдомембранозном колите составляет 19–71% в зависимости от клинического состояния больного на момент операции. Независимые факторы риска смертности у пациентов, перенесших колэктомию по поводу осложнений псевдомембранозного колита, — развитие шока (необходимость вазопрессоров), повышение сывороточного лактата (5 ммоль/л и более), развитие полиорганной недостаточности и необходимость предоперационной интубации и ИВЛ [Debast S.B. et al., 2014].

Рецидивом псевдомембранозного колита считается повторное появление симптомов заболевания в течение 8 нед. после начала предыдущего эпизода (при условии клинического излечения первого эпизода). Лечение первого рецидива псевдомембранозного колита рекомендуется проводить ванкомицином в соответствии со схемой лечения первичной инфекции. При развитии второго и последующих рецидивов ванкомицин назначается на 5–7 нед. с постепенным снижением дозы и кратности приема. Такой режим терапии позволяет спорам *C. difficile* перейти в вегетативную форму, чувствительную к ванкомицину.

В случае развития множественных рецидивов псевдомембранозного колита, плохо поддающихся лечению, возможно применение трансплантации кишечной микробиоты (*fecal microbiota transplantation*) [Kleger A. et al., 2013; Debast S.B. et al., 2014]. По

имеющимся сегодня данным, фекальные трансплантации – безопасный и высокоэффективный метод лечения рецидивирующей инфекции. Но эта экспериментальная форма лечения может проводиться только в специализированных центрах с опытом подбора доноров. В настоящее время активно ведется разработка стандартизованных бактериальных препаратов, позволяющих заменить фекальную трансплантацию [Petrof E.O., Khoruts A., 2014].

В последние годы в литературе появились сообщения о лечении *C. difficile*-инфекции другими противомикробными средствами. Кроме рекомендованных метронидазола, ванкомицина, тигециклина и фидаксомицина, описан опыт применения нитазоксанида и рифаксимина.

Нитазоксанид – противопаразитарное средство широкого спектра действия, зарегистрированное FDA для лечения заболеваний, вызванных простейшими и гельминтами. В клинических исследованиях показана активность этого препарата при *C. difficile*-инфекции, но преимуществ по сравнению с метронидазолом и ванкомицином не обнаружено [Freeman J. et al., 2011]. В России препарат не зарегистрирован.

Рифаксимин – производное рифамицина, плохо всасывающееся в кишечнике. Обладает широким спектром противомикробной активности, включая *C. difficile*. Однако к рифаксимину очень быстро развивается устойчивость бактерий [Carman R.J. et al., 2012]. Сейчас препарат рассматривается как дополнительное средство при лечении рецидивирующего псевдомембранозного колита [Mattila E. et al., 2013].

Как дополнение к стандартной терапии при лечении *C. difficile*-инфекции иногда применяют пробиотики. Считается, что они восстанавливают нормальную микрофлору кишечника. Вместе с тем состав кишечных бактерий изменяется только временно и возвращается в устойчивое состояние после отмены препаратов. В современных руководствах по лечению *C. difficile*-инфекции [Surawicz C.M. et al., 2013; Debast S.B. et al., 2014] нет четких рекомендаций по использованию пробиотиков. Целый ряд исследований показывает отсутствие эффективности пробиотиков при лечении псевдомембранозного колита [Allen S.J. et al., 2013; Rainkie D., Kolber M.R., 2013; Issa I., Moucari R., 2014;

Flatley E.A. et al., 2015]. Вместе с тем метаанализ 23 рандомизированных контролируемых исследований показал наличие доказательств того, что пробиотики являются безопасными и эффективными средствами профилактики *C. difficile*-ассоциированной диареи [Goldenberg J.Z. et al., 2013]. По-видимому, для определения места пробиотиков в профилактике и лечении псевдомембранозного колита требуются дополнительные исследования.

По мнению экспертов [Cohen S.H. et al., 2010; Debast S.B. et al., 2014; Lessa F.C. et al., 2015], разработка новых методов лечения и диагностики *C. difficile*-инфекций не позволит решить проблему роста заболеваемости псевдомембранозным колитом. Многочисленные исследования показывают повсеместное распространение возбудителя в учреждениях здравоохранения. Так, по данным E.R. Dubberke и соавт. (2007), споры *C. difficile* выделялись с поверхностей окружающей среды в 100% отобранных образцов в помещениях, где до этого лечились инфицированные пациенты, и в 33% образцов из помещений, где таких пациентов не было. В исследовании N. Walker и соавт. (2006) *C. difficile* выделялась в 58% образцов, взятых с поверхности манжет тонометров.

Профилактика. Значительных успехов в борьбе с *C. difficile*-инфекцией удалось добиться в Великобритании. На национальном уровне были внедрены комплексные мероприятия: обязательная регистрации всех фактов выделения *C. difficile*; система риботипирования возбудителя; современные меры инфекционного контроля. Благодаря этому число *C. difficile*-инфекций уменьшилось за период с 2008 по 2010 г. более чем на 50%, а число летальных исходов сократилось на 70% [Jen M.H. et al., 2012; Wilcox M.H. et al., 2012].

Согласно современным представлениям, ведущее место в профилактике инфекции, вызванной *C. difficile*, отводится улучшению инфекционного контроля и оптимизации политики антибактериальной терапии в стационарах.

Основные мероприятия инфекционного контроля заключаются в контактных мерах предосторожности (гигиена рук, использование одноразовых перчаток и халатов, качественная обработка инструментов, применение одноразовых предметов ухода, изоляция заболевших пациентов). Споры *C. difficile*

устойчивы к действию спиртосодержащих дезинфицирующих препаратов [Boyce J.M. et al., 2006; Bartlett J.G., Gerding D.N., 2008], поэтому самый эффективный способ профилактики распространения *C. difficile* — тщательное мытье рук с мылом (механическое удаление спор).

Задачи оптимизации антибактериальной терапии состоят в повышении терапевтической и экономической эффективности лечения, минимизации побочных эффектов и непредвиденных последствий применения противомикробных препаратов, ограничении распространения устойчивых бактерий. Программа оптимизации применения антибиотиков должна включать [Bogdanov M.B., Chernen'kaya T.V., 2004]:

- научно обоснованные оптимальные стандарты для рутинного применения противомикробных препаратов (правильный выбор препарата, доза, путь введения и длительность терапии);
- образовательные программы для всех сотрудников, которые используют противомикробные препараты;
- аудит результативности и востребованности всех мероприятий программы.

По данным F. Nuila и соавт. (2008), внедрение программы оптимизации антибактериальной терапии привело к уменьшению частоты *C. difficile*-инфекции на 42,7%.

Таким образом, надо признать, что в последние годы *C. difficile* стала одним из распространенных и агрессивных внутрибольничных возбудителей. Для оптимизации борьбы с *C. difficile*-инфекцией необходим комплекс мероприятий:

- оптимизация политики применения антибиотиков в стационаре;
- оптимизация программы инфекционного контроля в стационаре;
- внедрение методов современной лабораторной диагностики *C. difficile*;
- учет фактов антибиотикассоциированной диареи по принципу учета других значимых инфекционных заболеваний.

23.1. СВОЕВРЕМЕННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ АДЕКВАТНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Развитие локальных инфекций или сепсиса часто становится причиной неблагоприятных исходов у новорожденных, переведенных в критическом состоянии из родильных домов в отделение реаниматологии. Тяжесть состояния этих детей обусловлена родовой травмой, аспирацией, гипоксией и другими причинами. После реанимационных мероприятий, проведенных в роддоме, эти больные нуждаются в продленной ИВЛ. Одним из ключевых моментов в успехе их лечения считается своевременное назначение адекватной антимикробной терапии.

Важно отметить, что у новорожденного в критическом состоянии ранние стадии септического процесса проявляются общими симптомами, сходными с другими заболеваниями, особенно на фоне сочетанной перинатальной патологии.

Доказано, что тактика антимикробной терапии в реаниматологии реально влияет на основные показатели лечения, а адекватная антибиотикотерапия способствует достоверному снижению летальности среди пациентов самого высокого риска. Например, у глубоко недоношенного ребенка с манифестацией бактериальной инфекции промедление с назначением адекватного антибиотика даже на 1 день может иметь роковые последствия.

Комплекс рутинного клинико-лабораторного обследования указывает чаще на тяжесть состояния и степень органических повреждений, но не позволяет на ранней стадии (на момент поступления) выявить основную причину и дифференцировать больных на две принципиально разные группы: «с инфекцией» или «без». Классическая микробиологическая диагностика, как известно, тоже не отвечает принципу ургентности и становится относительно информативной лишь при развитии бактериемии (положительная гемокультура) или формировании гнойно-воспалительных очагов (результат исследования гноя, мокроты, отделяемого раны и др.).

Авторы провели детальный анализ историй болезни 214 новорожденных в отделении реанимации новорожденных и недоношенных детей ДГКБ № 13 им. П.Ф. Филатова (Москва). Новорожденные в критическом состоянии поступали из родильных домов и детских стационаров Москвы преимущественно в возрасте первой недели жизни, в тяжелом состоянии, на ИВЛ. У матерей этих детей отмечены указания на отягощенный анамнез: предшествующие заболевания (у 53%), заболевания во время беременности (у 30%), патология в родах (у 55%). Гестационный возраст больных в среднем составил 31 нед. (31–39), 56% детей были недоношенными. Дыхательная недостаточность развивалась у детей на фоне врожденной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома новорожденных, аспирации, неонатального сепсиса, а также вследствие родовой травмы, нарушения мозгового кровообращения, внутрижелудочкового кровоизлияния, судорожного синдрома, врожденных пороков сердца и другой патологии периода новорожденности, включая гемолитическую болезнь, — в различных сочетаниях.

При динамическом наблюдении больных ($n = 214$) на основании клинико-лабораторных данных и результатов инструментального обследования диагноз сепсиса был поставлен в 41/214 случаях (19%). Выявлены такие гнойно-воспалительные заболевания, как пневмония у 80 детей (37%), менингит — у 11 (5%), в том числе вирусный в 6, бактериальный — в 3, грибковый — в 2 случаях, а также флебиты пупочной вены на фоне омфалита — у 25 (12%), неспецифический энтероколит — у 11 (5%) детей. Таким образом, в клиническом диагнозе инфекция была документирована у 96/214 (42%) больных, т.е. менее чем

у половины детей. Вместе с тем следует отметить, что все 100% новорожденных еще до поступления в данное отделение реаниматологии уже получали антибиотики.

Как уже отмечено ранее, отсутствие четких критериев инфекции на момент поступления новорожденного в критическом состоянии может приводить к необоснованному назначению антибиотиков. Более того, у наиболее тяжелых детей из-за гипердиагностики сепсиса уже «на старте» врач часто назначает антибиотики самых последних поколений, например из группы карбапенемов. Соответственно у части таких детей врач не может получить ожидаемого лечебного эффекта от применения даже самого мощного антибиотика, если исходная тяжесть состояния этих больных была обусловлена «не инфекцией». Известно, что необоснованная или «избыточная» антибиотикотерапия способствует усугублению микробно-иммунологических нарушений в ослабленном организме конкретного больного ребенка, а также ведет к ухудшению эпидемиологической ситуации из-за роста антибиотикорезистентности в отделении.

23.2. АЛГОРИТМ, РАЗРАБОТАННЫЙ НА ОСНОВЕ СОВРЕМЕННЫХ БИОМАРКЕРОВ

Прокальцитонин, специфичный белок астроцитарной глии S100 β , количественное определение копий ДНК. Как уже было отмечено, при переводе из родильного дома или другого отделения в реанимационное отделение стационара большинство больных уже получают те или иные антибиотики. Нередко у врача возникает подозрение на недостаточность назначенной ранее антибактериальной терапии и естественное желание ее форсировать путем расширения спектра и добавления новых препаратов. В то же время развитие критического состояния больного может быть обусловлено другими причинами, отличными от инфекции, и назначенный ранее препарат как раз обеспечивал поддержание микробно-иммунологического равновесия в организме больного ребенка — по принципу минимальной достаточности.

Алгоритм выбора оптимального режима антибиотикотерапии построен на основе современных биомаркеров. Краткая информация о биомаркерах представлена ниже.

Прокальцитонин — наиболее специфичный маркер бактериальной инфекции у новорожденных, его уровень отражает степень бактериальной нагрузки и прямо коррелирует с тяжестью септического процесса. Так:

- уровень PCT в пределах 0–0,25 нг/мл свидетельствует о том, что наличие инфекционно-воспалительного процесса бактериальной этиологии маловероятно и антибиотики не нужны или проводимая антибиотикотерапия адекватна;
- уровень PCT 0,3–2 нг/мл свидетельствует о бактериальной нагрузке, соответствующей локальному инфекционному процессу, может быть расценен как умеренный риск развития сепсиса;
- повышение уровня PCT более 2 нг/мл ассоциируется с высоким риском тяжелого сепсиса и/или септического шока (чувствительность — 85%, специфичность — 93%).

По данным литературы, приведенные выше нормативные значения биомаркера PCT применимы для новорожденных начиная с 3-х суток жизни, поскольку в первые 48 ч PCT может повышаться и по другим причинам.

PCT включают в алгоритм для оценки выраженности инфекционно-воспалительного процесса при поступлении в отделение и в динамике — для объективного мониторинга эффективности лечения.

Не менее актуальной проблемой для неонатальной реаниматологии по частоте встречаемости и тяжести последствий считаются *перинатальные поражения головного мозга*. Среди недоношенных новорожденных частота данной патологии может достигать 40%. Гипоксико-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) и геморрагические поражения ЦНС (внутрижелудочковое кровоизлияние) увеличивают срок пребывания новорожденных в реанимационном отделении, что, в свою очередь, повышает риск развития госпитальных инфекций и сепсиса.

Из клинических проявлений ГИЭ в плане прогноза и отдаленных неврологических последствий наиболее неблагоприятны рецидивирующие судороги, мышечная гипотония, переход фазы вялости и гипотонии в состояние выраженной гипертоничности и гипертонии мышц-разгибателей. По данным литературы, у детей, которые перенесли асфиксию с последу-

ющей клинической картиной ГИЭ, чаще развивался детский церебральный паралич. Одной из наиболее тяжелых и частых форм поражения головного мозга гипоксически-ишемического генеза является перивентрикулярная лейкомаляция. Среди выживших недоношенных новорожденных частота этого поражения в зависимости от метода визуализации составляет 4,8–7,7%. Неврологические последствия перивентрикулярной лейкомаляции обусловлены формированием фокального коагуляционного некроза перивентрикулярного белого вещества, объективный признак которого — формирование кист в зонах ишемического некроза. Прогноз зависит от распространенности кистозной дегенерации. Наличие кист повышает риск развития тяжелых двигательных нарушений, задержки умственного развития разной степени, зрительных и слуховых нарушений, формирования микроцефалии. В то же время в ранние сроки гипоксико-ишемические, геморрагические поражения не всегда манифестируют явными неврологическими нарушениями и могут маскироваться другими общими симптомами критического состояния.

Это послужило основанием для включения в комплекс обследования новорожденных в критическом состоянии современного биомаркера повреждения нервной ткани — **специфического белка астроцитарной глии S100β**.

Белок S100β экспрессируется и секретируется в основном астроцитами и клетками микроглии, участвует в трансдукции сигнала, в регуляции энергетического метаболизма клеток ЦНС, а также модулирует пролиферацию и дифференцировку нейронов и глии, определяет ряд иммунологических функций ЦНС.

Нормальный уровень S100β в сыворотке крови 0,1 мкг/л практически не встречается у новорожденных, поступающих в критическом состоянии. На момент поступления обычно регистрируются уровни S100β, повышенные в 2–3 раза по сравнению с нормой, т.е. 0,2–0,3 мкг/л, у детей с судорожным синдромом — более высокие цифры, в среднем 0,43 (0,3–0,6) мкг/л.

Повышение уровня биомаркера S100β в крови связано с повреждением нервной ткани любого генеза: при травмах, ишемических и геморрагических инсультах, ГИЭ, внутрижелудочковых

кровоизлияниях и др. Динамика его концентрации при тяжелых поражениях ЦНС у новорожденных позволяет прогнозировать исход заболевания. Повышение биомаркера S100 β выявлено у детей с сепсисом и септической энцефалопатией, так как тяжелый септический процесс затрагивает все органы и ткани, включая ЦНС. Это позволяет рассматривать S100 β в том числе в качестве маркера, отражающего течение септического процесса. Таким образом, у новорожденных с тяжелым инфекционным процессом S100 β наряду с PCT может использоваться для оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии, а при наличии перинатального поражения ЦНС S100 β является информативным для оценки прогноза течения заболевания, опережая результаты инструментальных исследований. Поэтому целесообразно одновременное определение биомаркеров PCT и S100 β в динамике.

Концентрация крайне ослабленных, в том числе с позиций иммунореактивности, больных в реанимационных отделениях способствует колонизации пациентов *госпитальными полирезистентными* (так называемыми «проблемными») штаммами микроорганизмов.

Идентификация «проблемных» госпитальных микроорганизмов методом ПЦР – перспективная альтернатива классическим культуральным методам диагностики инфекций в стационаре. Этот метод имеет особые преимущества для отделений анестезиологии-реаниматологии благодаря экспрессности. Даже небольшие количества ДНК возбудителя могут быть идентифицированы за счет многократного копирования специфических последовательностей генетического материала искомого микроорганизма. Для диагностики госпитальных инфекций, связанных с так называемыми условно-патогенными микроорганизмами, целесообразно использовать **количественное определение копий ДНК**, что позволяет избежать ложноположительных результатов, связанных с контаминацией. Например, при случайной контаминации образца клинического материала госпитальным штаммом *Pseudomonas aeruginosa* с объекта внешней среды количество ДНК-копий не превысит 50, в то время как в материале от больного с текущим инфекционным процессом число копий микробной ДНК будет определяться на несколько порядков выше.

Метод ПЦР позволяет обнаружить бактериальную и грибковую ДНК быстро и с высокой чувствительностью. Спектр «проблемных» микроорганизмов – потенциальных возбудителей, доступных для ПЦР-идентификации, постоянно расширяется. В процессе исследования не требуется предшествующая инкубация, получение чистой культуры микроорганизмов, поэтому лаборатория ПЦР-анализа может выдать результат уже через 1–6 ч с момента взятия материала на исследование. Для некоторых штаммов микроорганизмов, например золотистого стафилококка, методом ПЦР можно определить также метициллинрезистентность (тест на MRSA). Появились наборы для обнаружения устойчивости грамотрицательных бактерий к карбапенемам (тест на карбапенемазы).

Выбор оптимального режима антибактериальной терапии в отделениях реанимации, куда поступают новорожденные для проведения интенсивного лечения, сложен по нескольким причинам.

Во-первых, ввиду тяжести состояния этим больным на момент поступления уже проводится та или иная антибактериальная терапия, нередко с использованием нескольких классов препаратов и антибиотиков резерва.

Во-вторых, предшествующее пребывание в палатах интенсивной терапии и реанимационных отделениях родильных домов, большое число инвазивных процедур, интубация, использование центральных, периферических, мочевых катетеров и др. нередко сопряжено с контаминацией или колонизацией этих детей госпитальными полирезистентными микроорганизмами.

Алгоритм принятия решения для врача основан на конкретных результатах исследований. Результаты одномоментного комплексного обследования врач получает уже через несколько часов после поступления новорожденного в критическом состоянии. Результаты позволяют получить ответы на следующие вопросы: выраженность бактериальной нагрузки (по биомаркеру PCT), степень повреждения нервной ткани (по биомаркеру S100 β) и, как правило, выявить микроба-лидера, т.е. основную «мишень» для этиотропной антимикробной терапии (по количеству копий ДНК проблемных госпитальных возбудителей в материале от больного).

Алгоритм, разработанный на основе современных биомаркеров, позволяет избежать избыточного «форсирования» антибиотикотерапии больным без инфекции, выявить детей на ранней стадии инфекционного процесса, в кратчайшие сроки определить «лидирующий» микроорганизм, осуществить выбор адекватного режима антибиотикотерапии, объективно оценить динамику инфекционно-воспалительного процесса и при необходимости целенаправленно провести коррекцию лечения:

Оборудование и реактивы для определения биомаркеров PCT и S100β. Количественное измерение уровня биомаркеров PCT и S100β можно производить различными методами на разных анализаторах, однако важным условием для работы в неонатологии с больными, находящимися в критическом состоянии, считается возможность определения обоих показателей одновременно, в минимальные сроки и в минимальном количестве сыворотки (0,1 мл).

Для измерения уровня PCT и S100β на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе ELECSYS 2010 необходимы комплект реагентов Elecsys BRAHMS PCT и комплект реагентов Elecsys S100β (Roche Diagnostics, Германия).

ELECSYS 2010 — полностью автоматизированная система: автоматически загружает пробы, дозирует реагенты, промывает, инкубирует и пицетирует, осуществляет контроль качества, не нуждаясь в помощи оператора, что исключает ошибки, связанные с человеческим фактором. Анализатор способен одновременно проводить исследование восьми различных параметров из одной пробы. Количество исследований составляет 60 в час. Время получения результата — 9–18 мин. Применение автоматизированной системы позволяет определять уровни обоих биомаркеров одновременно из одной пробирки.

Допускается использование другого аналогичного прибора, соответствующего заявленным требованиям.

Количественное определение ДНК госпитальных микроорганизмов проводится в обычной ПЦР-лаборатории, оснащенной боксами биологической безопасности II класса; амплификатором «открытого типа» для использования тест-систем разных производителей с оптической системой для детекции результатов в режиме реального времени (количество каналов не менее 4,

оптимально — 5) — для проведения реакции ПЦР в реальном времени; и компьютер для взаимодействия с амплификатором и обработки полученных данных. Авторы имеют положительный опыт работы со следующими комплектами реагентов:

- для ПЦР-амплификации ДНК бактерий — основных возбудителей госпитальных инфекций в реаниматологии: метициллинчувствительный золотистый стафилококк/*methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA), MRSA, метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки/*methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci* (MRCoNS), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* и др.;
- для ПЦР-амплификации ДНК грибов *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*.

Применялись также наборы с гибридационной флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени»: «АмплиСенс® MRSA-FL», «АмплиСенс® *Pseudomonas aeruginosa*-FL» и др., комплект реагентов для выделения ДНК/РНК из биоматериала «Рибо-преп» производства ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии».

Материалом для детекции ДНК микроорганизмов могут быть аспират из трахеи, кровь, отделяемое пупочной ранки, кожные соскобы, мазки со слизистых. Выбор локусов для исследования определяется лечащим врачом индивидуально для каждого ребенка в зависимости от предварительного диагноза при поступлении, клинической картины и анамнестических данных. Когда клинически и инструментально верифицировать очаг инфекционного процесса не удается, наиболее целесообразно исследовать кровь (одновременно с рутинным забором крови для посева на бактериемию) и/или аспират из трахеи. При наличии клинических показаний к проведению спинномозговой пункции, если тяжесть состояния пациента позволяет провести эту манипуляцию, спинномозговая жидкость (ликвор) наряду с рутинным исследованием проверяется на содержание ДНК микроорганизмов (необходимо 0,1 мл образца ликвора).

Режимы антибиотикотерапии. Краткое описание алгоритма. В каждом реанимационном отделении, как правило, используют несколько режимов эмпирической антибиотикотера-

нии. Для новорожденных применяют так называемой «режим стартовой терапии» (например, на основе цефалоспоринов II поколения цефуроксима), более усиленный — «рабочий режим» (например, на основе цефалоспоринов III или IV поколений — цефтазидим, цефепим), а также режим «максимальной терапии» (на основе карбапенемов). Все три режима — стартовый, рабочий и максимальный — периодически пересматриваются в зависимости от эпидемиологических показателей данного отделения, в них может меняться базовый антибиотик или добавляться второй препарат, например активный в отношении MRS или грибов.

Выбор режима антибиотикотерапии необходимо сделать с первых часов от момента поступления больного ребенка, т.е. обычно выбор антибиотиков при поступлении эмпирический, носит субъективный характер и часто определяется общей тяжестью состояния больного. Предложенный комплекс обследования включает определение уровней биомаркеров, что позволяет ограничить назначение «максимального режима» только прямыми показаниями.

Данные ПЦР-анализа о количестве копий ДНК потенциальных возбудителей позволяют осуществить выбор антибактериальных препаратов более целенаправленно, такой режим антибиотикотерапии называется *этиотропным*.

Краткое описание алгоритма. В разработанном алгоритме предусмотрен дифференцированный выбор режима антибиотикотерапии под контролем биомаркеров в трех наиболее сложных ситуациях.

Ситуация 1. На момент поступления ребенка в критическом состоянии предлагается эмпирический *выбор одного из трех режимов*, ориентируясь на уровень РСТ: стартовый режим, рабочий режим или максимальный режим.

Ситуация 2. При ухудшении состояния ребенка или отсутствии положительной динамики на фоне проводимой терапии показано повторное определение биомаркеров. Динамика уровней S100 β и РСТ позволяет выявить две принципиально разные группы новорожденных:

- больные, тяжесть состояния которых не связана с бактериальной инфекцией, которые не нуждаются в форсировании антибиотикотерапии, им показаны дообследования

ние, консультации специалистов (невропатолога, хирурга и др.);

- больные с инфекцией, для которых назначенная ранее терапия оказалась неэффективной, которым показана экстренная смена режима антибиотикотерапии (нужен препарат другой группы или выбор оптимальной комбинации антибиотиков) с учетом результатов количественного анализа ДНК проблемных возбудителей.

Ситуация 3. При необходимости длительного лечения в реанимационном отделении (ИВЛ, состояние после хирургического вмешательства и др.) при наличии клинических показаний для антибиотикотерапии проводится мониторинг уровня биомаркеров и коррекции индивидуально подобранного этиотропного режима антибиотикотерапии.

Интерпретация результатов первичного обследования.

При первичном обследовании ребенка на момент поступления в реанимационное отделение определяют все биомаркеры, но основным ориентиром служит уровень РСТ. Нормальные значения биомаркера РСТ отражают низкую степень микробной нагрузки на момент исследования. Чаще такая ситуация бывает среди глубоко недоношенных детей, тяжесть состояния которых обусловлена незрелостью и дыхательными расстройствами. Нормальный уровень маркера в данном случае свидетельствует об отсутствии необходимости форсировать антибиотикотерапию. В то же время нормальный уровень РСТ вовсе не исключает наличие сепсиса или локального инфекционно-воспалительного процесса. Довольно распространена ситуация, когда низкий уровень РСТ может отмечаться у детей, в том числе имеющих явные клинические признаки инфекционного процесса, если на предыдущих этапах (в роддоме, другом стационаре) им были назначены антибиотики и в момент обследования они лечатся антибиотиками самого широкого спектра действия (например, карбапенемами). Таким образом, если у ребенка с признаками инфекции РСТ в норме, это означает, что назначенная ранее антибиотикотерапия адекватна и ее можно продолжить. Нормальный уровень РСТ можно расценить как отсутствие бактериальной инфекции у доношенного новорожденного при соответствующей клинической картине (признаков инфекции нет)

и уверенности в том, что антибактериальная терапия ребенку не проводилась.

Умеренное повышение уровня РСТ в пределах 0,5–2 нг/мл как у доношенных, так и у недоношенных детей свидетельствует о течении локального инфекционно-воспалительного процесса. Надо отметить, что при адекватной антибактериальной терапии нормализация уровня РСТ достигается быстро, уже в течение 2–3 дней от начала лечения. Если же повышенный уровень РСТ сохраняется на фоне терапии более 3 дней, это указывает на недостаточную эффективность лечения и риск развития сепсиса, т.е. требует коррекции антибиотикотерапии. Подобрать целенаправленную (этиотропную) терапию поможет оценка результатов ПЦР-анализа количества копий ДНК госпитальных микроорганизмов. С высокой вероятностью может оказаться достаточно эффективным комбинация на основе рабочего режима, тогда максимальный режим на основе карбапенемов может и не понадобиться. Имеются наблюдения, что сохранение повышенных уровней РСТ в течение продолжительного времени может служить симптомом катетерассоциированной инфекции у новорожденного ребенка. Разумно повторить исследование на ДНК MRSA, возможно, заменить внутривенный катетер, решить вопрос о целенаправленной терапии ванкомицином или линезолидом.

Высокий уровень РСТ ассоциирован с высоким риском развития тяжелого сепсиса, полиорганных нарушений и/или септического шока. Важно подчеркнуть, что если состояние ребенка ухудшается и у него выявлен уровень РСТ более 2 нг/мл на фоне антибиотикотерапии, которая проводится уже как минимум несколько дней, то лечение такого больного нужно расценить как неэффективное и провести безотлагательную смену антибиотиков.

В проведенном ранее исследовании показано, что среди недоношенных детей с исходно высоким уровнем РСТ (более 5 нг/мл) эффективность антибактериальной терапии была высокой только при назначении комбинации карбапенемов с ванкомицином или линезолидом. У доношенных детей даже при высоком РСТ достаточно эффективными были рабочие режимы (цефалоспорины III–IV поколения — цефтазидим или цефепим) в комбинации с ванкомицином или линезолидом.

Возможность детекции и количественного определения числа копий ДНК проблемных микроорганизмов методом ПЦР в сложных моментах приобретает неocenимую роль, позволяя выявить микроба — лидера инфекционного процесса. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии для конкретного больного опирается на результаты этого исследования, поскольку сегодня даже максимальный режим на основе карбапенемов имеет свои ограничения. Известно, что ряд госпитальных неферментирующих грамотрицательных возбудителей устойчив к карбапенемам, поэтому для лечения могут потребоваться режимы антибиотикотерапии на основе альтернативных препаратов, которые приведены в алгоритме.

Как показали наши исследования, биомаркер повреждения нервной ткани белок S100β в различной степени повышен практически у всех новорожденных, поступающих в реанимационное отделение в критическом состоянии. Повышение концентрации S100β не зависит от этиологии действующего агента, поэтому оно наблюдается не только у больных с травматическим, гипоксическим, геморрагическим поражением ЦНС, но и при септических процессах, особенно протекающих с явлениями энцефалопатии. При статистической обработке данных у новорожденных обнаружена достоверная корреляционная связь между биомаркерами PCT и S100β ($r = 0,47$, $p < 0,05$). Если у тяжелых больных S100β в динамике проявил тенденцию к нарастанию, крайне важно дифференцировать, связано ли повышение уровня S100β с последствиями перенесенной гипоксии или с прогрессирующим септическим процессом. При высоких значениях биомаркера S100β (более 0,5 мкг/л) в сочетании с повышенным уровнем PCT необходимо исключить инфекцию ЦНС и отек мозга, т.е. провести дообследование. Следовательно, при коррекции антибактериальной терапии отдать предпочтение препаратам, хорошо проникающим через гематоэнцефалический барьер, и не назначать антибиотики, потенциально повышающие судорожную активность (имипенем/циластатин).

Исходное значение S100β, полученное при первичном обследовании больного, используется для сравнения с последующими уровнями S100β при мониторинге, что важно для оценки эффективности выбранной терапии.

Интерпретация результатов мониторинга. При ухудшении клинического состояния или отсутствии ожидаемого клинического эффекта от назначенной терапии проводится повторное определение уровня биомаркеров.

Полученные при повторном обследовании уровни РСТ и S100 β оценивают путем прямого сопоставления с предыдущими данными у конкретного больного. Количественный показатель копий ДНК микроорганизмов также подлежит прямому сравнению с результатами предыдущего исследования.

При адекватной антибиотикотерапии уровень РСТ быстро снижается, достигая нормальных значений. Основными ориентирами при оценке адекватности проводимой терапии служит двукратное снижение РСТ за 24 ч и/или нормализация уровня РСТ в течение 72 ч от начала терапии. При получении соответствующих данных терапия считается адекватной и эффективной.

Вопрос о длительности применения антибиотиков у этого тяжелого контингента новорожденных решается индивидуально. Важно отметить, что при отсутствии клинических показаний к продолжению антибиотикотерапии нормальные показатели биомаркеров могут служить убедительным аргументом в пользу отмены антибиотиков.

На фоне адекватной терапии S100 β имеет тенденцию к нормализации, причем у доношенных детей это происходит быстрее, чем у недоношенных, за исключением случаев органического поражения ЦНС. Исходно повышенный уровень S100 β на фоне лечения, как правило, снижается в 2 раза и более. Длительность периода нормализации уровня маркера S100 β зависит от выраженности перенесенной гипоксии. В наших исследованиях показано, что при развитии последующих «виражей» инфекционного процесса, что сопровождается достоверным нарастанием РСТ, можно наблюдать повторные эпизоды некоторого повышения уровня S100 β .

Если при первичном обследовании были получены данные о количестве копий ДНК возбудителя, то в процессе мониторинга на фоне адекватной антибиотикотерапии отмечается либо снижение количества копий ДНК, либо их полное исчезновение («эрадикация возбудителя»).

Важно помнить, что течение сепсиса нередко носит волнообразный характер, сопровождается реинфицированием ослабленных больных и сменой лидирующих штаммов. Предложенный мониторинг на основе биомаркеров и ПЦР-детекции ДНК проблемных микроорганизмов позволяет не пропустить новый виток инфекционно-воспалительного процесса.

В процессе мониторинга недоношенных детей практически никогда не наблюдается выраженного снижения уровня $S100\beta$, что обусловлено перенесенной гипоксией, высокой частотой развития гипоксико-ишемической энцефалопатии и геморрагических поражений ЦНС различной степени. Чаще имеет место волнообразная динамика уровня $S100\beta$. Если антибактериальная терапия была выбрана адекватно, при повторном обследовании происходит снижение уровня $S100\beta$ в сыворотке за счет стихания инфекционного процесса. Если регистрируются повторные подъемы $S100\beta$ на фоне нормальной концентрации PCT, это не требует коррекции антибиотикотерапии, так как не связано с обострением бактериальной инфекции. Появление таких эпизодов обычно коррелирует с неблагоприятным исходом в неврологическом статусе и может быть связано с формированием перивентрикулярной лейкомаляции в связи с перенесенной гипоксией у недоношенных детей, т.е. указывает на необходимость комплексного неврологического обследования.

Таким образом, в основе алгоритма антибиотикотерапии, разработанного для лечения новорожденных и недоношенных детей самого высокого риска — клиническое состояние ребенка и индивидуальные показатели современных биомаркеров. Определение уровня биомаркеров осуществляется в самых «критических точках»: при поступлении (переводе) в отделение реаниматологии и в моменты ухудшения состояния.

Комплекс биомаркеров позволяет в ургентной ситуации быстро оценить «вклад» микробного фактора в тяжесть состояния ребенка, находящегося в критическом состоянии, выявить участие «проблемных» полирезистентных возбудителей и принять обоснованное решение о выборе оптимального лечения. Применение алгоритма позволяет объективно оценить выраженность микробной нагрузки в динамике, что дает возможность в сложных клинических ситуациях безотлагательно назначить

больному наиболее мощный антибиотик или, напротив, отказаться от необоснованного форсирования антибиотикотерапии.

Целенаправленное применение антибиотиков под контролем биомаркеров снижает риск селекции мульти- и панрезистентных госпитальных штаммов и способствует оздоровлению эпидемиологической ситуации в отделениях анестезиологии-реаниматологии любого профиля. Для широкого внедрения в практику хирургических и реанимационных отделений подобных алгоритмов выбора антибиотиков с применением биомаркеров потребуется минимальное дооснащение клинических лабораторий, но эти затраты многократно окупятся благодаря снижению частоты гнойно-септических осложнений и сокращению расходов на микробиологическую диагностику, антибиотики, дорогостоящие технологии лечения сепсисассоциированных органных дисфункций.

24.1. ОБЩЕЕ ПОНЯТИЕ. ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ БИОПЛЕНКАМИ

Более 150 лет, т.е. вплоть до конца XX века, микробиология развивалась главным образом на основе исследований чистых культур микроорганизмов. Более того, восприятие бактерий как одноклеточных форм жизни глубоко укоренилось именно благодаря исследованиям на чистых культурах. Поскольку бактерии могут быть рассеяны до одиночной колонии, являющейся потомством единственной клетки, и затем изучены в жидкой культуре, этот метод использовался в ходе большинства микробиологических исследований.

Этот традиционный путь культивирования бактерий в жидкой среде способствовал изучению бактерий и проявил многие аспекты физиологии микроорганизмов, однако рост чистой культуры во взвешенном состоянии встречается в природе крайне редко. В настоящее время основной частью микробиологов признано, что большинство микроорганизмов в естественных и искусственно созданных окружающих средах существуют в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ биопленок [Davey M.E., O'Toole G.A., 2000]. Эти естественные сообщества бактерий, окруженные экзополисахаридным

матриком, функционируют как скоординированный консорциум [Costerton J.W. et al., 1995].

Несмотря на многочисленные наблюдения роста бактерий в виде биопленок, общая теория преобладания биопленок микроорганизмов над их свободноживущими формами была постулирована лишь J.W. Costerton и соавт. в 1978 г. Согласно этой теории, бактерии основную часть времени развития и размножения находятся в матриксе биопленки, прикрепленной к поверхностям богатых питательными веществами экосистем, и эти прикрепленные клетки физиологически отличны от клеток того же штамма, взвешенных в среде [Costerton J.W. et al., 1995]. В принципе планктонную стадию можно рассматривать лишь как способ перемещения микробной клетки от одной поверхности к другой, т.е. кратковременное состояние в жизни бактерий.

Сегодня считается общепринятым представление о том, что биопленки развиваются на любом материале, который контактирует с любой жидкостью, где в основном могут существовать микроорганизмы. Фактически любая поверхность, как биогенного, так и абиогенного происхождения колонизирована микроорганизмами, и, следовательно, на всех этих поверхностях закономерно формируются биопленки. Более того, ни для одного вида бактерий не описано существование только в планктонном состоянии при всех возможных условиях роста [Christensen B.E., 1989; Carpentier B., Cerf O., 1993].

Наиболее уместное на данный момент определение биопленки состоит в следующем.

Биопленка — микробное сообщество, характеризующееся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ и демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся в изменении параметров роста и экспрессии специфических генов [Donlan R.M., William J., 2002].

Это определение позволяет отличить микробные сообщества биопленок от похожих на них лишь внешне структур, например колонии бактерий, растущих на поверхности агара, которые не проявляют ни одной из характеристик, свойственных истинной биопленке. Важно отметить, что бактерии, включенные в матрикс фрагментов, которые отрываются от биопленок на колонизиро-

ванном медицинском устройстве и циркулируют в жидкостях тела, устойчиво проявляют все фенотипические характеристики исходной биопленки.

Показано, что микробные биопленки ответственны за этиологию и патогенез многих острых и особенно хронических бактериальных инфекций у человека. В природных экосистемах биопленка — почти неизменно многовидовое микробное сообщество, где каждый микроорганизм находится в собственной микронисше в едином матриксе биопленки.

Несмотря на то что многовидовые биопленки более распространены в природе, одновидовые биопленки представляют специфический интерес для медицинских микробиологов ввиду их клинической важности. Как правило, одновидовые биопленки развиваются на медицинских имплантатах и вносят свой «вклад» в разнообразие инфекций, вызываемых персистирующими бактериями [Costerton J.W. et al., 1999].

Инфекционные заболевания, этиологическими агентами которых являются биопленки, могут быть вызваны как представителями одного вида, так и сообществом видов бактерий. К ним относят пародонтит, кариес, воспаление среднего уха, муковисцидоз, бактериальный простатит и инфекционный эндокардит [Froeliger E.H., Fives-Taylor P., 2001].

Кроме тканей организма хозяина, микробные биопленки колонизируют различные медицинские устройства небиологической природы, внедряемые в организм человека (катетеры, водители ритма, механические протезные сердечные клапаны, ортопедические устройства). Исследования имплантированных медицинских устройств с применением электронной микроскопии показали присутствие бактериальных биопленок на этих абиогенных поверхностях [Gristina A.G. et al., 1988; Neu T.R. et al., 1994].

В целом, по некоторым данным, свыше 60% всех внутрибольничных инфекций происходит в результате деятельности микроорганизмов, находящихся в биопленках [Davey M.E., O'Toole G.A., 2000]. Хронические инфекции имплантированных медицинских устройств могут вести к развитию сепсиса и смерти пациентов, прежде всего у лиц с ослабленным иммунитетом, поэтому развитие микробных биопленок на синтетических имплан-

татах считается большой проблемой для их успешного внедрения и эффективного функционирования [Costerton J.W. et al., 1999].

В природных и искусственных экосистемах микроорганизмы формируют биопленки, в которых они защищены от антибактериальных веществ, бактериофагов, простейших, поэтому возбудители хронических инфекций, образующие биопленки, также обладают повышенной устойчивостью к воздействию антибиотиков, успешно противостоят антителам, фагоцитам и другим потенциально опасным для них факторам окружающей среды.

В течение всего своего существования человечество страдало от острых бактериальных инфекций, при которых планктонные клетки специфических (узкоспециализированных) патогенов представляли серьезную опасность для каждого человека. В настоящее время разработаны вакцины и антибиотики, способные успешно противостоят подобным заболеваниям, и теперь они находятся под относительным контролем врачей и эпидемиологов.

Однако ряд микроорганизмов, которые эффективно выживали в сложных условиях окружающей среды миллионы лет, например *Pseudomonas spp.*, сегодня успешно противостоят мерам, применяемым против них современной системой здравоохранения.

По всей видимости, существуют пациенты, которые, возможно, по своим генетически предрасположенным сниженным способностям к защите от инфекций, выжили лишь благодаря эпохе применения вакцин и антибиотиков. Сегодня они особенно восприимчивы к *условно-патогенным бактериям*, которые представляют серьезную опасность в качестве этиологических агентов оппортунистических внутрибольничных инфекций.

В перспективе изучение экологических закономерностей возникновения и развития микробных сообществ (биопленок) — ключевой момент дальнейшего развития медицинской микробиологии.

Инфекции, вызываемые биопленками. Сейчас достоверно доказана роль микробных биопленок в возникновении и развитии таких распространенных заболеваний, как:

- инфекции, связанные с катетеризацией сосудов, вызванные *Staphylococcus aureus* и другими грамположительными микроорганизмами;

- инфекции сердечных клапанов и суставных протезов, вызываемые стафилококками;
- пародонтит, вызываемый рядом микроорганизмов полости рта;
- инфекции мочевыводящих путей, вызываемые *E. coli* и другими патогенами;
- инфекции среднего уха, вызываемые, например, *Haemophilus influenzae*;
- муковисцидоз, вызываемый *P. aeruginosa*.

Все эти заболевания трудны для лечения, имеют высокую частоту рецидивов и некоторые из них могут стать причиной летальных исходов.

Далеко не до конца ясны механизмы, по которым микроорганизмы, образующие биопленки, вызывают патологические процессы в макроорганизме. В доступной литературе описаны четыре возможных варианта этих механизмов, а именно:

- 1) отрыв клеток или агрегатов клеток от растущих на медицинских устройствах биопленок и выход их в кровяное русло или мочевыводящие пути;
- 2) синтез микроорганизмами биопленок особых эндотоксинов;
- 3) повышенная резистентность биопленок к компонентам иммунной системы хозяина;
- 4) появление в биопленке популяции сверхустойчивых к антимикробной терапии микроорганизмов (например, путем обмена плазмидами).

Обсудим эти механизмы подробнее.

В лабораторных исследованиях показано, что увеличение скорости или изменение направления потока жидкой фазы приводит к отрыву клеток от исходной биопленки [Carpentier V., Cerf O., 1993]. Также показано, что отделение клеток или их агрегатов от биопленки может быть связано с изменениями концентрации субстрата, который омывает биопленку [O'Toole G.A., Kolter R., 1998]. В кардиологии подобное отделение от материнской биопленки клеточных агрегатов чревато возникновением эмболии при закупорке ими просвета сосудов. Ряд клинических симптомов при инфекционном эндокардите напрямую связан с этим процессом, например кожные проявления или развитие инфаркт-пневмонии.

Целым рядом работ доказано, что биопленки грамотрицательных бактерий, находящихся на поверхностях медицинских устройств, синтезируют эндотоксины, которые могут провоцировать иммунный ответ у пациента. В нескольких исследованиях были измерены концентрации эндотоксинов в биопленках [Rioufol C. et al., 1999; Vincent F.C. et al., 1989]. Показано, что общее микробное число в биопленках на гемодиализных трубках коррелировало с концентрациями эндотоксинов [Vincent F.C. et al., 1989]. Однако ни в одном из этих исследований не сообщалось о кинетике диффузии эндотоксинов из биопленок и их концентрациях внутри и вне биопленок.

Установлено, что экзополисахариды *S. epidermidis* препятствуют фагоцитарной активности макрофагов [Shiau A.-L., Wu C.-L., 1998]. В экспериментах на кроликах [Ward K.H. et al., 1992] было показано, что фагоциты не действовали на бактериальные биопленки, выросшие на внедренном в брюшину устройстве. Привитые животные имели 1000-кратный титр антител, но они не достигали бактериальных клеток, заключенных в биопленку. На основании этих данных можно предположить, что отделившиеся от биопленки на медицинском устройстве микроорганизмы с большей легкостью, чем планктонные клетки аналогичного вида, способны преодолеть иммунный барьер и вызвать заболевание.

Показано, что бактерии в биопленках могут обмениваться плазмидами, содержащими гены, ответственные за их резистентность к антибиотикам. Обмен плазмидами между различными родами микроорганизмов полости рта описан в исследованиях [Roberts A.P. et al., 1999]. Физическая близость клеток в биопленках облегчает обмен плазмидами по тому же механизму, что и среди планктонных микроорганизмов. Показано, что обмен плазмидами между разными видами *Pseudomonas* был значительно выше в биопленках, чем для тех же микроорганизмов во взвешенной культуре. Появление резистентных микроорганизмов особенно опасно в случае их роста и размножения в условиях стационара, поскольку они способны распространяться от пациента к пациенту через руки медперсонала [Ehlers L.J., Bouwer E.J., 1999].

Микробные биопленки в кардиохирургии. В кардиологии и кардиохирургии с биопленками ассоциируются прежде всего такие заболевания, как:

- инфекционный эндокардит, вызванный развитием биопленок на собственных клапанах пациентов;
- инфекционный эндокардит, связанный с протезными клапанами либо другими имплантатами;
- катетерассоциированная инфекция, связанная с образованием биопленок.

Роль биопленок в развитии инфекционного эндокардита нативных клапанов изучена недостаточно. Микроорганизмы — возбудители инфекционного эндокардита поступают в кровяное русло прежде всего через полость рта и ЖКТ. Микроорганизмы плохо прикрепляются к неповрежденному эндотелию. Микротромб, образующийся на месте повреждения эндотелия, значительно облегчает адгезию многих микроорганизмов за счет своих молекулярных и клеточных компонентов, например фибронектина. Фибронектин, продуцируемый эндотелиальными клетками, тромбоцитами и фибробластами в ответ на повреждение сосудов, был идентифицирован в тромбических повреждениях сердечных клапанов. Он может одновременно связываться как с фибрином, коллагеном и клетками хозяина, так и с бактериями. Некоторые бактерии имеют рецепторы фибронектина, как, например, *Staphylococcus aureus* и несколько видов *Streptococcus* [Livornese L.L., Korzeniowski O.M., 1992].

На модели лабораторного животного было показано, что *Streptococcus sanguis* связывается с молекулой фибронектина, при этом мутанты *S. sanguis*, не связывающиеся с фибронектином, менее вирулентны, чем обычные штаммы [Lowrance J.H. et al., 1990]. Некоторые стрептококки также синтезируют декстраны с высоким молекулярным весом, которые способствуют их адгезии к поверхности тромбов [Roberts R.B., 1992]. Соответственно декстраназы блокировали микробную адгезию у экспериментальных животных [Dall L. et al., 1987]. Бактерии проникают в тромбы на эндокарде уже в течение 30 мин после инъекции в полиэтиленовый катетер в сердце кролика [Durack D.T., 1975]. Хотя большинство бактерий поглощались

лейкоцитами, некоторые из них адгезировались на стенке клапана. В течение нескольких часов эти бактерии начинали размножаться. Микроколонии бактерий развивались прежде всего там, где не было или было немного лейкоцитов. Некоторые микроколонии в течение 24 ч оказывались окруженными фибриновыми капсулами и были таким образом защищены от лейкоцитов. Таким образом, фибрин препятствует антибактериальной деятельности лейкоцитов и тем самым дает возможность микроорганизмам создать биопленки. В основном метаболическая активность бактерий биопленки проявлялась на поверхности тромба; колонии в глубине тромба были биохимически неактивны [Durack D.T., Beeson P.V., 1972].

Биопленки на сердечных клапанах могут вызывать повреждение тканей клапана или эмболию. В исследованиях на кроликах, инфицированных стафилококками, доказано, что бактерии, проникающие в соединительную ткань аортального клапана, порождают его структурное повреждение [Ferguson D.J.P. et al., 1986].

Актуальность проблемы протезного инфекционного эндокардита либо участие биопленок в развитии инфекций, связанных с другими имплантатами, растет пропорционально развитию кардиохирургии, так как растет потребность в использовании различных синтетических материалов, заплат, механических клапанов, биопротезов и др.

Хирургическое внедрение протезного клапана вызывает повреждение окружающих тканей, накопление тромбоцитов и фибрина на прилегающих участках сердца и на имплантате, что облегчает процесс колонизации этих поверхностей для микроорганизмов, циркулирующих в русле кровеносных сосудов. Частота возникновения инфекционного эндокардита при постановке механических или биологических клапанов примерно одинакова [Braunwald E., 1997] и составляет, по разным оценкам, от 0,5–1% [Hancock E.W., 1994] до 4% [Douglas J.L., Cobbs C.G., 1992]. По мнению J.L. Douglas и соавт. (1992), протезный эндокардит в основном обусловлен колонизацией микроорганизмами манжеты протезных клапанов. Микроорганизмы обычно колонизируют кольцо, в которое протезный клапан был вшит, что ведет к отделению клапана от окружающей ткани [Karchmer A.W.,

Gibbons G.W., 1994]. Обсуждая вопрос о роли биопленок в генезе инфекционного эндокардита, остается неясным, как часто наблюдается бессимптомная колонизация протезных клапанов микроорганизмами, в каком проценте случаев и по каким причинам развиваются клинические проявления инфекционного эндокардита, т.е. какие факторы ведут к манифестации процесса со всеми негативными последствиями.

Теоретически очевидно, что для микроорганизмов экологически выгодно прикрепление к материалу протезного клапана и использование прилегающей к нему ткани в качестве источника питания. Вместе с тем, к счастью, у большинства пациентов с протезами клапанов сердца и другими имплантатами благодаря неизвестным пока механизмам случайно прикрепившиеся бактерии в этом локусе «ведут себя» достаточно пассивно. По-видимому, достигаются какие-то симбиотические отношения, которые не приводят к активному размножению бактерий, и не развивается воспалительная реакция. Необходимость изучения экологических оптимумов возникновения и существования микробных биопленок на фазовой границе между абиогенной поверхностью механических протезных клапанов и тканями сердца несомненна. После создания адекватной модели *in vitro* будет возможен экспериментальный поиск новых методов профилактики и лечения.

Значительно более доступны для исследователей внутривенные катетеры и более подробно изучена роль биопленок в развитии катетерассоциированных инфекций. Микроорганизмы, образующие биопленки на катетерах, — это прежде всего *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* [Raad I., 1998]. Колонизация катетера и формирование биопленки могут начаться уже в течение первых дней после его установки. Методами электронной микроскопии доказано наличие микробных биопленок на катетерах, причем не только в области просвета катетера, но и на внешней его стороне [Raad I., 1998]. Показано, что биопленки на катетерах, установленных на сроки менее 10 дней, формируются в основном на внешней поверхности катетера, а у катетеров, установленных на более длительные сроки (10–30 дней), тенденция была обратной [Anaissie E. et al., 1995].

Поскольку катетер находится в прямом контакте с кровяным руслом, его поверхность покрывается форменными элементами крови и белками (альбумин, фибриноген, фибронектин и т.д.), что облегчает различным микроорганизмам адгезию на материале катетера. Например, *S. aureus* прикрепляется и к фибронектину, и к фибриногену, и к ряду других белков, а *S. epidermidis* только к фибронектину [Raad I., 1998]. Кроме того, микроорганизмы сами могут синтезировать адгезины, например у *S. epidermidis* изучалась роль адгезинов (межклеточного адгезина и гемагглютинина) на модели животного. Установлено, что дикие штаммы микроорганизмов значительно эффективнее адгезировались на поверхность венозного катетера и вызывали более тяжелое течение заболевания, чем лабораторные штаммы, дефектные по синтезу этих двух адгезинов [Rupp M.E. et al., 1999]. На модели *in vitro* показано, что грамотрицательные микроорганизмы гораздо интенсивнее адгезируются на материалы, покрытые плазменными белками крови [Murga R. et al., 2001].

Научный поиск в изучении биопленок, можно сказать, еще в самом начале пути, однако потребность решения практических медицинских задач, связанных с биопленками, давно назрела. Уже известно немало разработок для покрытия синтетических материалов, протезов, имплантируемых устройств. Например, в литературе описан посеребренный механический сердечный клапан, покрытый плотным слоем металлического серебра (silzone), который был разработан для предотвращения адгезии микроорганизмов. Авторы имплантировали этот материал в морскую свинку, зараженную *Staphylococcus epidermidis*. Оценивая воспаление, они показали, что покрытый silzone материал вызвал меньший воспалительный ответ, чем материал, им не покрытый [Illingworth B.L et al., 1998]. Тем не менее по данным целого ряда авторов [Kjaergard H.K. et al., 1999; Cook G. et al., 2000], серебряные протезы не слишком эффективно. Описан случай, когда, несмотря на покрытие серебром протезного клапана, эндокардит все равно развился, что привело к его замене. Авторы отмечают, что покрытие серебром клапана может быть эффективно *in vitro*, но *in situ* это не защищает ткани, окружающие протез, во всяком случае, в долгосрочной перспективе [Kjaergard H.K. et al., 1999].

Что касается венозных катетеров, на данный момент предложено несколько стратегий предотвращения развития биопленок. К ним относятся:

- использование антибактериальных мазей (например, мупироцина);
- уменьшение длины катетера;
- использование фильтров для жидкостей, поступающих в катетер;
- покрытие стенок просвета катетера антибактериальными препаратами [Maki D.G., 1994].

Тем не менее на практике дополнительное применение антибактериальных агентов не обеспечивает полной защиты от связанных с катетеризацией инфекций [Maki D.G., Vand J.D., 1981]. По результатам метаанализа 13 различных клинических исследований (всего 2830 катетеров), в которых сравнивались обработанные и необработанные катетеры, показано, что венозные катетеры, пропитанные хлоргексидином и сульфадиазином серебра, значительно реже подвергаются колонизации микроорганизмами по сравнению с катетерами без обработки [Veenstra D.L. et al., 1999]. Рассматривая различные способы обработки венозных катетеров с применением соединений серебра, показано, что хелатированные серебром коллагеновые манжеты втрое меньше подвержены колонизации микроорганизмами и 4-кратно снижают частоту бактериемий, чем обычные катетеры. При этом катетеры, покрытые только серебром, клинически неэффективны, а катетеры, покрытые хлоргексидином и сульфадиазином серебра, обеспечивают недолгую защиту [Darouiche R.O., 1999].

Однако действительно эффективные практические решения могут быть найдены только после получения ответов на теоретические вопросы, связанные с формированием и функционированием биопленок.

24.2. МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ БИОПЛЕНОК

Для каждого вида, безусловно, существуют свои особенности роста и развития, тогда как формирование бактериальных биопленок подчинено некоторым общим закономерностям

[O'Toole G.A. et al., 2000]. В результате исследований установлено, что:

- ключевым моментом, без которого невозможно образование микробной биопленки, является процесс адгезии микроорганизма к доступной для дальнейшей колонизации поверхности;
- биопленки формируются в несколько этапов;
- биопленки требуют межклеточной передачи сигналов [Davies D.G. et al., 1998];
- транскрибируют гены, отличные от планктонных клеток [Prigent-Combaret C. et al., 1999].

Адгезия микроорганизмов зависит от достаточно большого числа переменных, таких, как вид микроорганизма, физические и химические свойства поверхности, ряда экологических факторов, продуктов экспрессии определенных генов и т.д.

Предполагается, что процесс адгезии запускается, когда создается необходимая сумма экологических параметров, вызывающих переход от существования во взвешенном состоянии к жизни на поверхности [Stanley P.M., 1983; Fletcher M., Pringle J.H., 1986; Nyvad B., Kilian M., 1990; O'Toole G.A., Kolter R., 1998; O'Toole G.A. et al., 2000; Poulsen L.K. et al., 1993].

Экологические параметры, которые управляют этим переходом, весьма вариабельны и специфичны для каждого вида микроорганизмов. Основные экологические сигналы, которые могут оказывать влияние на начальную адгезию микроорганизмов, — осмолярность, pH, присутствие доступных источников железа, парциальное давление кислорода, температура [O'Toole G.A., Kolter R., 1998; Pratt L.A., Kolter R., 1998]. Детали экологического запуска развития биопленки могут отличаться у разных видов, но очевидно, что именно экологические параметры имеют глубокое влияние на переход от существования и размножения микроорганизмов во взвешенном состоянии к прикрепленной их форме.

В самом простом случае первичная адгезия бактерий на абиогенные поверхности происходит за счет непосредственных (например, гидрофобных) взаимодействий, тогда как адгезия к живой или отмершей биогенной поверхности достигается за счет опосредованных (лектинами, лигандами или адгезинами) молекулярных механизмов [Carpentier B., Cerf O., 1993].

Кроме того, выяснилось, что бактерии эффективнее формируют биопленки в средах с высокой скоростью потока жидкости. Взвешенные бактерии могут прикрепляться к поверхностям и начинают формирование биопленки, двигаясь в потоке жидкости со скоростью, превышающей скорость крови, проходящей через сердечные клапаны [Characklis W.G., Marshall K.C., 1990].

Боле того, сегодня считается, что высокоскоростной поток жидкости увеличивает бактериальную адгезию и тем самым вызывает формирование биопленки в силу увеличения частоты столкновений взвешенных клеток и колонизируемой поверхности. Исследования бактериальной адгезии с лабораторными штаммами бактерий, многие из которых были тысячи раз пересеяны и потеряли способность прикрепляться, первоначально показали, что высокая гладкость поверхности в принципе позволяет избегать бактериальной колонизации. Последующие исследования с «дикими» бактериальными штаммами показали, что гладкие поверхности могут быть колонизированы столь же легко, как и шероховатые, доказывая тем самым, что физические характеристики поверхности влияют на бактериальную адгезию лишь в незначительной мере [Costerton J.W. et al., 1995].

По мнению ряда авторов, процесс адгезии бактерий может быть разделен на две стадии: первичная стадия (или стадия стыковки) и вторичная (или стадия прикрепления) [An Y.H. et al., 2000]. Некоторые авторы включают перед первой дополнительной стадией — стадию создания условий на поверхности, способствующих ее колонизации [Gristina A.G. et al., 1988; Boland T. et al., 2000].

Показано, что **первичная адгезия** *Staphylococcus epidermidis* к полиэтиленовым дискам увеличивается в присутствии прикрепленных к их поверхности тромбоцитов и уменьшается при наличии на них адсорбированных плазменных белков по сравнению с интактным (не покрытым никакими веществами и клетками) полиэтиленом [Wang I.-W. et al., 1993]. Используя полиметилметакрилат как субстрат [Herrmann M. et al., 1988], доказано, что адгезия коагулазо-отрицательных стафилококков увеличивается, если поверхность субстрата покрыта различными плазменными белками, включая фибронектин. В то же время W.M. Dunne и E.M. Burd (1993) описывают, что фибронектин

и даже его фрагменты в зависимости от концентрации могут снижать адгезию *S. epidermidis* к покрытым ими пластмассовым поверхностям, так что исследования в этой области должны быть продолжены.

Первичная адгезия обратима и зависит от множества физических и химических переменных, которые определяют характер взаимодействия между бактериальной клеткой и поверхностью [An Y.H. et al., 2000]. Прежде всего, микроорганизм должен попасть в непосредственную близость к поверхности, либо случайно (например, с потоком жидкости, текущей по поверхности), либо направленно, например путем хемотаксиса. Как только бактерия попадает в критическую близость к поверхности (обычно это менее 1 нм), дальнейшая адгезия становится зависимой лишь от суммы притягивающих или отталкивающих сил между поверхностью клетки и колонизируемой поверхностью. Эти силы включают электростатические и гидрофобные взаимодействия, ван-дер-ваальсовы силы, гидродинамические силы и т.д. [Carpentier B., Cerf O., 1993; An Y.H. et al., 2000]. Электростатические взаимодействия имеют тенденцию отталкивать клетки от поверхности, так как большая часть и бактерий, и инертных поверхностей отрицательно заряжены [Carpentier B., Cerf O., 1993; Jucker B.A. et al., 1996]. Гидрофобные взаимодействия, вероятно, имеют наибольшее влияние на результат первичной адгезии [Carpentier B., Cerf O., 1993].

Вторая стадия адгезии – собственно прикрепление, когда микроорганизм синтезирует и использует собственные молекулы, связываясь с поверхностью с помощью адгезинов [An Y.H. et al., 2000]. Это могут быть экзополисахариды, которые связываются с материалом поверхности, и/или специфические для конкретных рецепторов лиганды, расположенные на шипах, фимбриях и фибриллах. После завершения второй стадии адгезия при отсутствии физического или химического вмешательства становится необратимой, и микроорганизм оказывается прочно прикрепленным к колонизируемой поверхности. У некоторых микроорганизмов для адгезии может использоваться несколько различных адгезинов в зависимости от условий окружающей среды.

В течение второй стадии адгезии взвешенные микроорганизмы одного вида могут также коагрегировать друг с другом

или с микроорганизмами других видов, формируя сообщество. Например, *S. epidermidis* синтезирует полисахаридный межклеточный адгезин, который служит основой для адгезии клеток друг к другу и последующего формирования биопленки [Heilmann C., Gerke C. et al., 1996; Heilmann C., Schweitzer O. et al., 1996; Mack D. et al., 1994; 1996].

Если биопленка состоит из нескольких видов, экзометаболические (побочные продукты жизнедеятельности) одного микроорганизма могут использоваться для поддержания роста и развития другого. При этом адгезия одного вида может обеспечить лиганды, способствующие прикреплению других [Costerton J.W. et al., 1987; Wolfaardt G.M. et al., 1994]. В противоположной ситуации конкуренция за субстраты или накопление токсичных побочных продуктов, произведенных первичными колонизаторами, может резко ограничить разнообразие видов в биопленке [Marsh P.D., 2003].

Как только бактерии необратимо прикрепляются к поверхности, начинается процесс созревания биопленки. Плотность и сложность биопленки увеличивается, так как связанные с поверхностью микроорганизмы начинают активно размножаться и погибать, а внеклеточные компоненты, синтезированные прикрепленными бактериями, взаимодействуют с органическими и неорганическими молекулами окружающей среды, создавая матрикс.

При инфицировании биомедицинского материала размножение бактерий может спровоцировать начало синтеза хозяином белков воспалительного ответа, белков системы комплемента, фибриногена, фибронектина, глюкозаминогликанов, также прикрепляющихся к инфицированному материалу.

Потенциал роста любой бактериальной биопленки ограничен количеством питательных веществ в окружающей среде, доступности их для клеток, находящихся внутри биопленки, и возможностью удаления продуктов метаболизма. Кроме того, существует гидродинамический оптимум скорости потока окружающей биопленку среды, который в идеальном случае ускоряет рост биопленки за счет оптимизации скорости поступления питательных веществ и удаления экзометаболических продуктов, а при большей его скорости вызывает эрозию внешних слоев биопленки

[Carpentier B., Cerf O., 1993]. Есть и другие факторы, которые управляют созреванием биопленки, например внутренний pH, парциальное давление кислорода, наличие источников углерода, и осмолярность [Carpentier B., Cerf O., 1993; O'Toole G.A., Kolter R., 1998].

Когда биопленка достигает динамического равновесия и критической массы, то часть клеток, наиболее близких к колонизированной поверхности, погибает из-за недостатка питательных веществ, изменения pH, pO_2 , накопления токсичных метаболитов, другая часть просто остается неподвижной. Наиболее глубокие слои биопленки (самые дальние от колонизированной поверхности) начинают производить планктонные клетки данного микроорганизма. Эти клетки свободно покидают биопленку и колонизируют другие поверхности [La Tourette Prosser B., 1987].

Недавние исследования показывают, что развитие, созревание и разрушение биопленки могут регулироваться на уровне экспрессии генов, отвечающих за синтез сигнальных молекул. У исследованных к настоящему времени грамположительных бактерий сигнальными молекулами являются ацилгомосериновые лактоны, а у грамотрицательных — короткоцепочечные пептиды [McLean J.J.C. et al., 1997; Davies D.G. et al., 1998; Allison D.G. et al., 1998; Stickler D.J. et al., 1998]. Однако ни у одного из условно-патогенных микроорганизмов, возбудителей гнойно-воспалительных процессов и сепсиса у человека до сих пор не расшифрована химическая структура большинства сигнальных молекул, а значит, «язык» межклеточных сигналов пока неизвестен. Вместе с тем доказательством существования «языка» сигнальных молекул служит так называемый *quorum sensing*, обнаруженный именно в биопленках. По проблеме *quorum sensing*, или, иначе, эффекту плотности микробных популяций, существует столь обширная литература, что она заслуживает отдельного обзора, выходящего за рамки данной публикации.

После окончательного созревания в биопленке устанавливаются оптимальная скорость роста/гибели бактериальных клеток, физиологическая кооперативность и метаболическая эффективность, которые обеспечивают идеальные условия для функциональной координации, в результате чего создается трехмерная

структура, во многом сходная с эукариотическими тканями [Costerton J.W. et al., 1995; 1999]. Не случайно в специальной литературе исследователи образно употребляют термины «пятая ткань» или «невидимый орган» в отношении всего микробного сообщества, населяющего человека.

В зрелой структурированной биопленке бактерии практически не делятся, в том числе и из-за пространственных ограничений, так как разделению клеток препятствует окружающий их полисахаридный матрикс, но сохраняют высокую жизнеспособность. В случае голодания эти клетки способны синтезировать ферменты – экзополисахаридные лиазы, разрушающие экзополисахаридный матрикс. В итоге клетка получает некоторое количество питательных веществ и освобождается от жесткой структуры биопленки, что позволяет ей начать поиск более благоприятных условий [Watnick P., Kolter R., 2000]. Схематично описанный процесс представлен на рис. 7.

Ультраструктура биопленок. Биопленки исследовались разнообразными способами, включая световую микроскопию

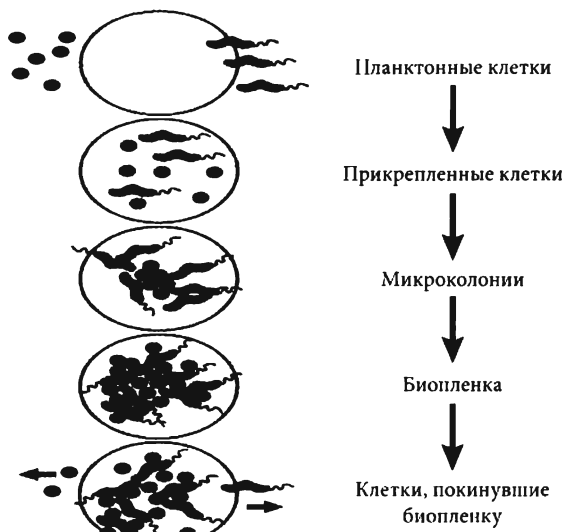


Рис. 7. Схема формирования биопленки (пояснения в тексте)
(по Н.В. Белобородовой, И.Т. Байрамову, 2008)

с компьютерной обработкой изображения, просвечивающую и сканирующую электронную микроскопию [Kinner N.E. et al., 1983; Robinson R.W. et al., 1984; Costerton J.W. et al., 1987; Lawrence J.R. et al., 1987]. Для исследований и характеристики биопленок на внедряемых медицинских устройствах, в том числе при инфекции эндокарда, преимущественно использовалась электронная микроскопия [Ferguson D.J.P. et al., 1986; Costerton R.I.W. et al., 1993]. Однако использование этих методов приводило к обманчиво упрощенному представлению о биопленках, так как для электронной микроскопии требуется полное обезвоживание высокогидратированного матрикса биопленки, а при световой микроскопии возникают эффекты фокального искажения. Поэтому первоначально биопленки воспринимались и описывались как неструктурированные разрастания бактериальных клеток, окруженные экзополисахаридным матриксом.

Применение конфокальной сканирующей лазерной микроскопии для исследования биопленок радикально изменило восприятие их структурных и функциональных особенностей. Этот метод дал возможность исследовать биопленки *in situ* без ограничений, с которыми сталкивается электронная микроскопия, хотя и при более низких увеличениях. С помощью конфокальной сканирующей лазерной микроскопии показано, что биопленки — неструктурно гомогенные монослои микробных клеток на поверхности. Скорее, они могут быть описаны как гетерогенные во времени и пространстве структуры, но основная структура сообщества универсальна, с некоторыми незначительными вариациями [Donlan R.M., William J., 2002]. У большинства биопленок можно наблюдать некоторый уровень структурной разнородности, когда совокупность клеток, вкрапленных в экзополисахаридный матрикс, изменяется по плотности, создавая открытые области, где сформированы водные каналы.

Этот матрикс состоит из смеси полисахаридов, выделяемых в окружающую среду (экзополисахариды), белков, нуклеиновых кислот и других веществ. Бактериальные экзополисахариды — главный компонент матрикса биопленки, который некоторые авторы называют также гликокаликсом или слизистым чехлом. Основной его компонент — связанная вода. Все биопленки высокогидратированы, некоторые до 73% состоят из внеклеточ-

ного материала, включая водные каналы и экзополисахариды. У большинства видов экзополисахаридный матрикс состоит из альгината, будучи преобладающе анионным. Матрикс является трехмерной структурой, которая окружает, закрепляет и защищает прикрепленные к различным поверхностям микроколонии бактерий.

Поры и каналы, пронизывающие всю биопленку, — очень важная часть ее структуры. Образно их можно сравнить с кровеносной системой ткани биопленки. При использовании гранулометрических методов было доказано движение потока жидкости через эти каналы [Stoodley P. et al., 1994]. Каналы позволяют свободно распространяться по всей толщине биопленки низкомолекулярным веществам, таким как, например, флуоресцеин, из чего следует, что эти вещества примерно одинаково доступны всем клеткам биопленки. Таким образом, каналы — жизненно важный элемент структуры биопленки, непосредственно влияющий на ее функции, тем не менее механизмы их формирования и поддержания еще не вполне ясны. Каналы обеспечивают распространение питательных веществ и обмен продуктами метаболизма с окружающей жидкостью [Costerton J.W. et al., 1995]. Например, измерение *in situ* растворенного кислорода с использованием микроэлектродов показало, что кислород, как и субстраты, доступен в любой точке биопленки, из чего следует, что каналы транспортируют окисленную жидкость по всей толщине биопленки [Costerton J.W. et al., 1995]. При этом важно отметить, что биопленки непроницаемы для достаточно крупных молекул большинства антибиотиков, так как пропускают лишь вещества с низким молекулярным весом.

Интересно, что биопленки, сформированные одним видом *in vitro*, при сравнении с ассоциациями, образованными в естественных экосистемах (так называемый смешанный консорциум видов), демонстрируют общие для всех структурные особенности [Costerton J.W. et al., 1995]. На структуру биопленки влияют многочисленные внешние условия, например свойства поверхности, количество доступных питательных веществ, видовой состав микробного сообщества, а также гидродинамические условия окружающей среды [Costerton J.W. et al., 1995]. Понимание структурных особенностей биопленок и условий, при которых

отдельные микроколонии начинают отделяться от материнской биопленки, необходимо при изучении таких бактериальных инфекций, как, например, инфекционный эндокардит. Отрыв микроколоний с устойчивым к антибиотикам фенотипом биопленки представляет серьезный риск инфекционной эмболии в любом капилляре, последствия чего хорошо известны клиницистам [Donlan R.M., William J., 2002].

Данные, полученные нами на начальных этапах поиска в этой области, касаются исследования способности к формированию биопленок у эпидермальных стафилококков как наиболее часто выделяемых при инфекционном эндокардите микроорганизмов. Изучались штаммы *Staphylococcus epidermidis*, выделенные нами из интраоперационного материала (резецированная ткань пораженных клапанов) у пациентов, оперированных в НИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева по поводу активного инфекционного эндокардита. Все изученные штаммы *in vitro* демонстрировали высокую способность к формированию биопленок.

24.3. МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БИОПЛЕНОК

Экологические преимущества биопленок. Логично предположить, что рост в сообществе экологически более выгоден микроорганизмам, чем жизнь в виде отдельной клетки. Изучение и понимание фундаментальных экологических механизмов функционирования биопленок позволит разработать новые стратегии управления или борьбы с ними.

Экологические преимущества существования микроорганизмов в виде биопленки состоят прежде всего в следующем.

1. *Облегчение доступа питательных веществ и метаболическая кооперация.*

Как было описано выше, вся биопленка пронизана системой каналов, окружающей микроколонии и эффективно обеспечивающей обмен питательных веществ и метаболитов с окружающей жидкостью, улучшая доступ питательных веществ и удаляя потенциально токсичные метаболиты [Costerton J.W. et al., 1995].

2. *Защита от негативных воздействий окружающей среды.*

При росте в виде биопленки, состоящий из экзополимерных веществ, бактерии получают некоторую степень защиты

от экологических угроз, включая биоциды, антибиотики, анти-тела, поверхностно-активные вещества, бактериофаги, фагоциты [Costerton J.W. et al., 1995; Costerton J.W. et al., 1987], ультрафиолетовое излучение, изменение pH, высушивание, а также получают возможность сохранения постоянства условий существования (гомеостаза), в том числе путем связывания катионов или токсинов [Flemming H.-C., 1993]. Отдельными исследованиями показано, что экзополисахаридный матрикс физически предотвращает доступ некоторых антибактериальных агентов в биопленку, действуя как ионообменник, ограничивая таким образом распространение нежелательных веществ из окружающей среды в биопленку [Gilbert P. et al., 1997].

3. *Резистентность к антибактериальным агентам.*

На пути прогресса антибиотикотерапии инфекционных болезней существует несколько серьезных препятствий, одно из которых (наряду с генетической и приобретенной устойчивостью бактерий к антибиотикам) связано с бактериями, находящимися в биопленке. Концентрации антибиотиков, требуемых для достижения бактерицидного эффекта для микроорганизмов, структурированных в биопленку, иногда в зависимости от природы антибиотика может быть в 10–100 раз выше, чем для планктонных форм данной бактерии [Gilbert P. et al., 1997]. Стандартное лечение антибиотиками могут уничтожить только планктонные клетки, не затрагивая прикрепленные формы, которые способны выживать в биопленке и размножаться, когда терапия закончена. Кроме того, патогены, живущие в биопленке, взаимодействуют с иммунной системой хозяина. Антигены бактерий биопленки стимулируют синтез антител, но при этом устойчивы к механизмам защиты хозяина [Costerton J.W. et al., 1999]. В результате этот иммунный ответ может повреждать окружающие ткани [Davey M.E., O'Toole G.A., 2000], как, например, при артобстреле повреждаются стенки неприступного сооружения.

Резистентность — это способность микроорганизма расти в присутствии высоких концентраций антибактериального препарата. Чаще всего клетки биопленки, взятые отдельно от экзополисахаридного матрикса, не более устойчивы, чем планктонные по отношению к широкому диапазону антибактериальных

препаратов [Lewis K., 2000]. Однако в большинстве исследований зарегистрировано выживание клеток в предварительно сформированной биопленке. Более того, возможно, биопленка даже способна расти в их присутствии. Действительно, биопленки очень трудно поддаются уничтожению антибактериальными препаратами. Способность антибактериальных препаратов подавлять рост биопленки означает, что они могут распространяться через биопленку и активны в отношении своих мишеней, правда, при этом клетки в ней не погибают [Lewis K., 2000].

В научной литературе активно изучается этот важный для клинического применения феномен [Costerton J.W. et al., 1999; Gilbert P. et al., 1997; Maira-Litran T. et al., 2000]. К настоящему моменту описан ряд факторов, ответственных за резистентность биопленок к антибиотикам. К ним относятся:

- инактивация антибиотиков внеклеточными полимерами или ферментами;
- замедление метаболизма и соответственно уменьшение скорости роста микроорганизмов в условиях лимитирования питательных веществ в биопленке, из-за чего антибактериальный препарат диффундирует из биопленки быстрее, чем успеет на них подействовать;
- экспрессия возможных генов резистентности;
- возникновение в биопленке под воздействием антибиотиков микроорганизмов-персистентов.

Ниже каждый из этих механизмов рассмотрен более подробно.

Пока далеко не все механизмы резистентности биопленок к антибиотикам ясны, но для клиницистов огромное практическое значение имеет следующее обобщение: если планктонные клетки микроорганизма выделены из крови и они чувствительны к тем или иным препаратам, это вовсе не означает, что этот же микроорганизм, находящийся в очаге воспаления в составе биопленки, будет полностью элиминирован при проведении антибиотикотерапии (рис. 8).

Антибиотики и факторы иммунитета более эффективно действуют на планктонные формы микроорганизмов. Часть микробных клеток, заключенных в матрикс, остаются недоступными для фагоцитов, эти микробы выживают и после отмены анти-

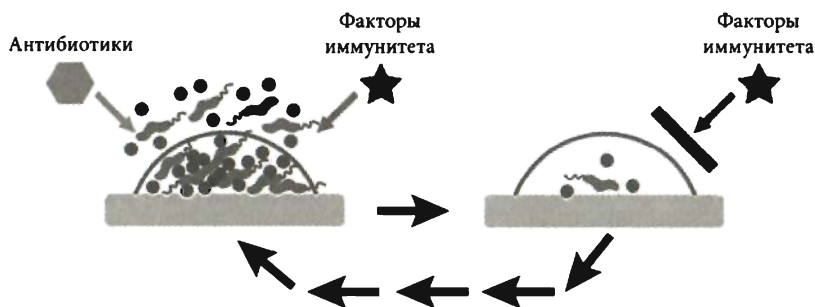


Рис. 8. Схема возможных факторов резистентности микроорганизмов биопленок к различным антимикробным факторам (по Н.В. Белобородовой, И.Т. Байрамову, 2008)

бактериальной терапии могут снова размножиться и вызывать рецидив заболевания.

В качестве примера приводим наши неопубликованные данные, где изучался *S. epidermidis*, выделенный из тканей пораженного инфекционным эндокардитом трехстворчатого клапана сердца, чувствительный к ванкомицину. Показано, что микроорганизмы биопленки, образованной *in vitro* этим клиническим изолятом, не только не погибали при концентрации ванкомицина 5 мг/мл в течение 24-часовой инкубации, но и численность их уменьшалась весьма незначительно (с 3×10^9 до 5×10^6 КОЕ/мл). При посеве выживших после воздействия антибиотика микроорганизмов на агар они вновь демонстрировали чувствительность к обычным терапевтическим концентрациям ванкомицина.

Эти данные коррелируют с другим исследованием [Dunne W.M., Burd E.M., 1993], где показано, что 15-кратная МПК тобрамицина и 20-кратная МПК имипиена в 100 тыс. раз уменьшают количество жизнеспособных взвешенных клеток *S. epidermidis* после 6 ч экспозиции, но не более чем в 1 тыс. раз уменьшают количество жизнеспособных бактерий в биопленке даже после 10 ч инкубации. Кроме того, комбинация тобрамицина и имипиена демонстрировала синергический эффект против взвешенных микроорганизмов, но этот эффект не наблюдался в отношении бактерий, защищенных альгинатами.

Инактивация антибиотиков биопленкой. Экзополимерный матрикс биопленки может ограничивать диффузию веществ

и связывать антимикробные препараты. Внеклеточные полимерные вещества, составляющие матрикс, представляют собой диффузионный барьер для молекул антимикробных веществ. Это обеспечивает резистентность клеток биопленки к крупным белковым молекулам типа лизоцима и комплемента, а также к крупным антимикробным пептидам и другим агентам [Lewis K., 2001].

Интересный пример барьерной функции экзополисахаридов был описан для пероксида водорода. В отличие от плактонных клеток, которые весьма чувствительны к H_2O_2 и гибнут при его концентрации 50 мкМ, бактерии в биопленке были эффективно защищены, так как доза, доходящая до клеток биопленки, фактически была ниже уровня каталазной активности [Elkins J.G. et al., 1999; Hassett D.J. et al., 1999].

Показано, что отрицательно заряженные экзополисахариды весьма эффективно защищают клетки биопленки от гидрофильных и положительно заряженных антибиотиков, например аминогликозидов [Nichols W.W. et al., 1989; Ishida H. et al., 1998]. В другой работе с аминогликозидами [Hoyle B.D. et al., 1992] было показано, что рассеянные бактериальные клетки были в 15 раз более восприимчивы к тобрамицину, чем клетки в биопленках. Исследования внеклеточного полимерного вещества биопленок [Hatch R.A., Schiller N.L., 1998] продемонстрировали, что 2% суспензия альгинатов, выделенная из биопленки *P. aeruginosa*, ингибировала распространение гентамицина и тобрамицина, однако этот эффект отсутствовал при одновременном использовании альгинатных лиаз.

В других исследованиях изучалось проникновение других антибиотиков (цефтазидим, пиперациллин, гентамицин, тобрамицин) через синтетические и природные альгинатные гели. Было показано, что β -лактамы антибиотики распространялись по матриксу более быстро, чем аминогликозиды. Аминогликозиды первоначально связывались альгинатами, но затем их диффузия увеличилась после 80–100-минутного периода задержки [Gordon C.A. et al., 1988].

Чрезвычайно важны исследования, касающиеся гликопептидов, так как ванкомицин является базовым препаратом для лечения инфекционного эндокардита в кардиохирургии. В одной из работ показана способность экзополисахаридов *S. epidermidis*

препятствовать восприимчивости *B. subtilis* к ванкомицину [Souli M., Giamarellou H., 1998], но данный эффект не был показан в отношении рифампицина, клиндамицина, макролидов. В другой работе [Farber V.F. et al., 1990] показано, что полисахариды слизи *S. epidermidis* снижали антибактериальную активность гликопептидных антибиотиков. Добавление экстракта этих полисахаридов в количестве 0,5% к бульону увеличило МПК ванкомицина и тейхопланина в 5 раз. Полисахариды, образующие матрикс *S. epidermidis*, также блокировали синергидный эффект ванкомицина и гентамицина, но никак не влияли на активность клиндамицина, рифампицина и цефазолина, поэтому авторы предположили, что полисахариды матрикса физически инактивируют гликопептиды, либо создавая с ними комплексы, либо другим путем препятствуя их диффузии к микробной клетке. Однако в другом эксперименте *in vitro* [Dunne W.M. et al., 1993] биопленка *S. epidermidis* не предотвращала диффузии ванкомицина или рифампицина, вместе с тем микроорганизмы в биопленке также не погибали при концентрациях антибиотиков, превышающих их бактерицидные количества.

Можно обобщить, что при использовании антибактериальных препаратов с небольшим размером молекул барьер полисахаридного матрикса может лишь отсрочить гибель клеток, но не предоставляет бактериям полную защиту. Например, фторхинолоны легко диффундируют сквозь биопленку и весьма эффективно останавливают ее рост [Brooun A. et al., 2000]. В то же время описаны биопленки, образованные *Pseudomonas aeruginosa*, которые в эксперименте способны замедлять проникновение цiproфлоксацина: если для поверхности, не покрытой биопленкой *Pseudomonas aeruginosa*, этот процесс занимал 40 с, то для поверхности, покрытой такой биопленкой, требовалось 21 мин [Suci P.A. et al., 1994]. Отсроченное проникновение уменьшает концентрацию антибиотика, входящего в биопленку, помогая бактериальным ферментам инактивировать поступающий антибиотик. В математической модели, основанной на экспериментальных наблюдениях, анализу подвергаются синергические отношения между отсрочкой проникновения и деградацией [Stewart P.S., 1996].

Замедление роста биопленки. В литературе дискутируется другой механизм резистентности микроорганизмов биопленки

к антибактериальным препаратам, связанный с тем, что клетки в биопленке растут значительно медленнее, чем планктонные, и в результате медленнее усваивают антибактериальный препарат. Было показано, что скорость роста биопленки *S. epidermidis* влияла на его восприимчивость: чем быстрее скорость метаболизма, а следовательно, и роста клетки, тем быстрее наступает ее инактивация ципрофлоксацином [DuGuid I.G. et al., 1990].

Медленный рост — важный фактор увеличения устойчивости планктонных клеток в стационарной фазе роста, следовательно, он несомненно вносит «вклад» и в резистентность микроорганизмов биопленки к антибактериальным препаратам [Costerton J.W. et al., 1999]. Также Н. Anwar и соавт. (1992) показано, что старые (10-дневные) биопленки *P. aeruginosa* были значительно более устойчивы к тобрамицину и пиперациллину, чем молодые (2-дневные). Дозировка 500 мкг пиперациллина плюс 5 мкг тобрамицина в 1 мл полностью инактивировала и планктонные, и молодые (2-дневные) клетки биопленки, тогда как количество старых (10-дневных) клеток биопленки после применения этой дозы уменьшилось только на 20%.

Подобные результаты получены в исследованиях с различными комбинациями бактерий и разными антибактериальными препаратами [Chuard C. et al., 1993; Amorena B. et al., 1999]. Фактически все антибактериальные препараты более эффективны в отношении быстрорастущих клеток. Пенициллин и ампициллин не уничтожали нерастущие клетки вообще. Современные β -лактамы, аминогликозиды и фторхинолоны могут действовать и на нерастущие клетки, но они тоже явно более эффективны в отношении быстроделющихся клеток.

Получены данные в пользу того, что уменьшение метаболической активности и соответственно скорости роста и деления влияет на восприимчивость микроорганизмов к действию антибактериальных агентов [Eng R.H.K. et al., 1991]. Управляя скоростью роста бактерий путем ограничения доступа питательных веществ, авторы показали, что на находящиеся в стационарной фазе роста грамотрицательные микроорганизмы действуют только фторхинолоны. Увеличение концентрации питательных веществ, способствующее росту микроорганизмов, многократно увеличивало и бактерицидный эффект антибиотиков. Более

того, бактерицидная активность антибиотиков была намного выше в отношении молодых (4-дневных биопленок), нежели чем в отношении старых (13-дневных).

Можно предположить, что многие микроэкологические факторы (например, pH, pCO_2 , pO_2 , концентрация двухвалентных катионов, уровень гидратации, концентрация пиримидинов) в самых глубоких слоях бактериальной биопленки, где сохраняются кислые и анаэробные условия, неблагоприятные для антибактериальной активности *in vitro*, будут влиять на активность антибиотиков и *in situ*. Заранее можно предсказать, что активность аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов будет, вероятно, весьма низкой в кислой среде с увеличенным pCO_2 . Кроме того, полианионные альгинаты по самой своей природе имеют тенденцию концентрировать двухвалентные катионы, что будет отрицательно влиять на активность аминогликозидов и тетрациклинов [Jorgensen J.H. et al., 1999] и т.д. Таким образом, разные механизмы комплексно участвуют в развитии резистентности микроорганизмов в биопленках к действию антибиотиков.

Экспрессия возможных генов резистентности. Как уже было сказано, выделенные в чистой культуре клетки биопленки не более стойки к антибиотикам, чем планктонные клетки, поэтому нет необходимости искать у клеток с фенотипом биопленки некие специальные механизмы резистентности.

Более интересный вопрос, экспрессируют ли биопленки какие-либо определенные гены, позволяющие им более эффективно выживать при неблагоприятных условиях [Lewis K., 2001]? Высказано предположение, что начальная бактериальная адгезия на поверхность может завершиться индукцией или, напротив, репрессией генов, которые, в свою очередь, результируются во множестве физиологических ответов [Dagostino L. et al., 1991]. Исследования экспрессии возможных генов резистентности начаты относительно недавно и, возможно, будут полезными для понимания генетических механизмов резистентности микроорганизмов биопленок к антибиотикам.

Возникновение в биопленке микроорганизмов-персистентов. Приведенные и проанализированные выше факторы не объясняют резистентность биопленок к бактерицидному действию, по крайней мере, одной важной группы антибактериальных

агентов – фторхинолонов. Показано, что фторхинолоны свободно диффундируют через биопленку. Замедление роста вносит вклад в резистентность к хинолонам, но она незначительна [Wrooun A. et al., 2000].

Большинство клеток биопленки погибают под действием обычных концентраций антибиотиков, однако после начального снижения КОЕ на 3–4 порядка дальнейшее увеличение концентрации антибиотика не оказывает никакого дополнительного эффекта [Wrooun A. et al., 2000]. Из этого следует, что лишь небольшая фракция персистентных клеток в конечном счете ответственна за сверхвысокие уровни резистентности биопленки к действию антибиотиков. Постоянное воздействие высоких концентраций антибиотика оставляет персистентов внутри биопленки в бесконкурентных условиях. Как это ни парадоксально, именно антибиотик помогает персистентам выживать [Lewis K., 2001].

Возможно, в зрелой биопленке находится более высокий процент персистирующих бактерий, чем в планктонных популяциях, тем не менее это не основной фактор их более высокой резистентности. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) – концентрация антибактериального агента, которая снижает число живых клеток на 99,9% после ночной инкубации в оптимальных для роста условиях. В принципе уничтожение абсолютного большинства патогенов во многом столь же эффективно, как и уничтожение их всех, потому что иммунная система элиминирует сохранившихся после воздействия антибиотика персистентов. Персистенты действительно становятся проблемой лишь тогда, когда иммунная система не работает. Инфекции, связанные с биопленками, в некотором смысле подобны планктонным инфекциям в иммунокомпрометированном организме при отсутствии иммунного ответа, так как экзополимеры биопленки физически защищают клетки от компонентов иммунной системы [Hoyle B.D. et al., 1990].

Можно предположить, что применение антибиотика уничтожает большую часть популяции, оставляя небольшое количество выживших персистентов. Если концентрация антибиотика временно понижается или терапия прекращается, так как из-за элиминации взвешенных клеток исчезают симптомы заболевания,

персистенты снова начинают расти, образуют биопленку, от которой со временем вновь начнут отделяться планктонные клетки. Этот динамический механизм объясняет и рецидивы инфекций, связанных с биопленками, и потребность в длительном лечении антибиотиками ряда инфекций [Lewis K., 2001], например инфекционного эндокардита, и неэффективность консервативной терапии без радикального удаления инфицированного катетера, протеза, электрода и т.д.

Из вышесказанного следует, что устойчивость биопленки к антибактериальной терапии в отличие от планктонных клеток необязательно связана с высоким уровнем генетически опосредованной резистентности к антибиотикам у бактерий. Просто после терапии останется некоторое количество персистентов, которые будут выживать значительно лучше своих планктонных клонов, так как они неуязвимы для иммунной системы макроорганизма [Lewis K., 2001].

24.4. СТРАТЕГИИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И БОРЬБЫ С БИОПЛЕНКАМИ

Как только в научном мире стали известны факты о резистентности биопленок к различным биоцидам, эта особенность первоначально объяснялась ограничением движения микроорганизмов, связанных с материалом матрикса. Однако скоро было показано, что матрикс биопленки реагирует с биоцидом, только когда молекула последнего вступает в реакцию с материалом матрикса [Costerton J.W. et al., 1999]. Помимо устойчивости к антибиотикам и антисептикам, биопленки резистентны и к ионам металлов, включая медь и серебро. Дикие штаммы многих видов бактерий интенсивно колонизируют поверхности этих металлов.

В течение ряда лет опробовано множество методов, направленных на удаление и/или предотвращение образования бактериальных биопленок на клинически значимых поверхностях, включая использование биоцидов и антибиотиков, ультразвука, ферментативного воздействия и т.д. [Carpentier B., Cerf O., 1993; Costerton J.W. et al., 1987; Gibson H. et al., 1999; Johansen C. et al., 1997]. Все они имели переменный и, как правило, временный

успех. Особенно сложно процесс поиска проходит в области предотвращения инфицированности биомедицинских устройств.

В изучении эффективности любых антимикробных веществ существует неустранимый на сегодняшний день парадокс: все исследования выполняются в лабораториях на чистых культурах бактерий, выращенных в богатых питательными веществами средах и в планктонном виде. В действительности ничто не может быть дальше от естественных условий; в которых эти микроорганизмы находятся в организме тяжелых пациентов, подвергающихся антимикробной терапии [Costerton J.W. et al., 1987]. На сегодняшний день можно сказать почти с полной уверенностью, что для большинства бактерий состояние биопленки, прикрепленной к поверхности, — базовое, выработанное в течение миллионов лет под влиянием естественного отбора, в меняющихся экологических условиях. Исходя из этого авторами было заключено: «Эффективность любого антимикробного препарата следует проверять в отношении адгезированных микроорганизмов и считать эффективными концентрации не минимальные, подавляющие рост планктонных культур, а подавляющие микроорганизмы биопленок» [Widmer A.F. et al., 1990].

Многие из известных способов борьбы с биопленками непригодны для применения в медицине, так как могут нанести вред медицинским устройствам или непосредственно организму больного. Однако поиск продолжается и несколько вариантов могут послужить базой для дальнейших исследований. Так, S.A. Blenkinsopp и соавт. (1992) показали, что электрические поля низкого напряжения увеличивали эффективность нескольких коммерческих биоцидов так, что они воздействовали на микроорганизмы даже при концентрациях, существенно более низких, чем минимально необходимые для планктонных клеток. A. Zips и соавт. (1990) показали, что обработка ультразвуком удаляет до 95% *Pseudomonas diminuta*, адгезированных на ультрафильтрационной мембране, а С.-Т. Huang и соавт. (1996) продемонстрировали эффективность ультразвука против биопленки *P. aeruginosa*, адгезированной на стали, более того, оказалось, что эта обработка повысила эффективность гентамицина в отношении тех же биопленок.

Интересным объектом для воздействия является экзополисахаридный матрикс как немаловажный фактор для реали-

зации устойчивости микроорганизмов биопленок к биоцидам. Предлагаются различные способы его удаления. Например, С. Johansen и соавт. (1997) показали, что смесь ферментов была эффективна для подавления жизнедеятельности выращенных *in vitro* биопленок некоторых микроорганизмов. Состав внеклеточного полимерного матрикса биопленок может быть весьма переменным, тем не менее предлагается идентифицировать полисахариды для определенных организмов в биопленке и воздействовать на биопленку ферментами, избирательно разрушающими определенные полисахариды.

Было показано, что альгинатная лиаза способствует более эффективной диффузии гентамицина и тобрамицина через альгинатный полисахарид биопленки *P. aeruginosa* [Hatch R.A., Schiller N.L., 1998].

Ряд других авторов в качестве объекта воздействия на основании того, что известно, рассматривают некоторые специфические для биопленок сигнальные молекулы (ацилгомосериновые лактоны). Предполагают, что новые виды обработки могли бы базироваться на разрушении этих систем коммуникации между бактериями в биопленках [Stickler D.J. et al., 1998; Hartman G., Wise R., 1998], но конкретных решений пока не найдено.

Учитывая данные о том, что молодые биопленки более восприимчивы к антибактериальным агентам, чем старые, предлагается развивать новые неинвазивные методы диагностики по раннему (доклиническому) обнаружению биопленок во внутренней среде. В свою очередь, это даст возможность более эффективно воздействовать на молодые биопленки. Большое количество лабораторий в настоящее время пытается выявить гены, которые экспрессируются или, наоборот, репрессированы в момент начального формирования биопленки, что также может служить отправной точкой для появления диагностических тестов или выработки стратегии подавления биопленок на генном уровне.

Реально в медицине только начинают понимать значение микробных сообществ, организованных в биопленки. Очевидно, что бактериальные клетки могут объединяться в специфические дифференцированные трехмерные структуры, показывая слаженное поведение, что радикально меняет представления, господствовавшие в медицинской микробиологии. Только на

начальном этапе находится процесс создания реалистичных моделей естественных микробных сообществ в лабораторных условиях [Kinniment S.L. et al., 1996; Sissons C.H., 1997].

На данный момент наиболее перспективными представляются следующие направления борьбы с биопленками:

- предотвращение первичного инфицирования имплантата;
- минимизация начальной адгезии микробных клеток;
- разработка методов проникновения через матрикс биопленки различных биоцидов в целях подавления активности связанных биопленкой клеток;
- разрушение матрикса.

В то же время нельзя считать дальновидной направленность научного поиска исключительно на борьбу с биопленками. Не менее важным считается более детальное изучение тонких механизмов взаимодействия макроорганизма с колонизирующими его микробными биопленками для разработки возможных альтернативных подходов в терапии.

- Анализ рынка антибиотиков в России в 2007–2011 гг., прогноз на 2012–2016 гг. — 2012. — 83 с. — ID: 36217: <https://marketing.rbc.ru/research/27101/>.
- Белобородова Н.В.* Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях // *Общ. реаниматол.* — 2012. — № 8 (4). — С. 42–54.
- Белобородова Н.В.* Инфекции, вызываемые грампозитивными возбудителями, и опыт применения ванкомицина в интенсивной терапии новорожденных // *Педиатрия.* — 1997. — № 3. — С. 69–74.
- Белобородова Н.В., Байрамов И.Т.* Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии // *Антибиот. и химиотер.* — 2008. — № 53 (11–12). — С. 44–59.
- Белобородова Н.В., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю. и др.* Роль микробных экзо-метаболитов в гипоксической дисфункции митохондрий при сепсисе // *Патогенез.* — 2011б. — № 3. — С. 19.
- Белобородова Н.В., Байрамов И.Т., Оленин А.Ю., Федотчева Н.И.* Экзотомболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека // *Биомед. хим.* — 2011а. — № 57 (1). — С. 95–105.
- Белобородова Н.В., Оленин А.Ю., Ходакова А.С. и др.* Происхождение и клиническое значение низкомолекулярных фенольных метаболитов в сыроворотке крови человека // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2012. — № 5. — С. 37–41.
- Белобородова Н.В., Оленин А.Ю., Ходакова А.С.* Патент на изобретение «Способ лабораторной диагностики сенсиса» № 2423704 от 10.07.2011.
- Белобородова Н.В., Полухина Г.М.* Преимущества орального цефалоспори-на цефаклор (Цеклор) в лечении пневмонии у детей // *Педиатрия.* — 1998. — № 1. — С. 49–54.

- Белокрысенко С.С.* Здоровье новорожденных как микробиологическая проблема // Педиатрия. — 1990. — № 1. — С. 8–13.
- Белоусов Ю.Б., Шмат С.С., Селевина Т.Г., Ефременкова О.В.* Фармакоэкономика лечения инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях // Пульмонология. — 2000. — № 3. — С. 77–79.
- Богданов М.Б., Подольцев А.Л., Черенькая Т.В.* Опыт стандартизации антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре // Клини. фармакол. и тер. — 2000. — Т. 9 (2). — С. 26–30.
- Богданов М.Б., Черенькая Т.В.* Влияние антибактериального анамнеза на устойчивость возбудителей // Клини. фармакол. и тер. — 2000. — Т. 9 (2). — С. 33–35.
- Богданов М.Б., Черенькая Т.В.* Влияние антибиотического анамнеза на этиологию внебольничных пневмоний // Клини. фармакол. и тер. — 1999. — Т. 8 (5). — С. 20–22.
- Богданов М.Б., Черенькая Т.В.* Микробиологическая оценка различий между цефалоспоридами второй и третьей генерации в многопрофильном стационаре // Антибиот. и химиотер. — 2003. — № 48 (1). — С. 27–30.
- Богданов М.Б., Черенькая Т.В.* Микробиологические основы экономичной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях // Пульмонология. — 2000. — № 4. — С. 73–78.
- Бокерия Л.А., Белобородова Н.В.* Инфекция в кардиохирургии. — М.: НИЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007.
- Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З., Мамонтова О.А.* Эффективность коллистиметата патрия в лечении «поздней» нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких // Инфекц. в хир. — 2009. — № 4. — С. 16–19.
- Гостев В.В., Попенко Л.Н., Черенькая Т.В. и др.* Оценка чувствительности MRSA к оксациллину, цефокситину, ванкомицину и даптомицину // Антибиот. и химиотер. — 2013. — Т. 58. — С. 9–10.
- Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др.* Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (рез-ты многоцентр. иссл.) // Гематол. и трансфузиол. — 2007. — Т. 52 (1). — С. 11–18.
- Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др.* Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования // Клини. микробиол. и антимикробн. химиотер. — 2002. — Т. 4 (3). — С. 267–277.
- Комарова В.П., Белоусов Ю.Б.* Фармакоэкономические аспекты антибактериальной терапии инфекции нижних дыхательных путей у пожилых больных // Клини. фармакол. и тер. — 1998. — № 2. — С. 64–65.
- Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Карпун Н.А. и др.* Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии // Метод. рекоменд. — М., 2013.
- Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др.* Сепсис: клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: рук-во для врачей. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2004.

- Мусина Л.Т., Гладкова К.К., Дмитренко О.А. и др. Экспериментальное определение гетерогенности популяции метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* // Антибиот. и химиотер. — 1994. — № 39 (5). — С. 21–24.
- Противомикробные и противовирусные лекарственные средства: USP DI, Рус. изд. — М.: РЦ «Фарммединфо», 1998. — Вып. 3.
- Сепсис в начале XXI века: Практ. рук-во / Ред. В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. — М.: Литтера, 2006.
- Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практ. рук-во / Ред. В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. — 2-е изд. — М.: МИА, 2011.
- Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К. и др. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 1999. — Т. 1 (1). — С. 31–40.
- Тюрин Ю.А., Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Фассахов Р.С. SCCmec-типирование метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от госпитализированных и амбулаторных пациентов в Казани // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2013. — Т. 15 (1). — С. 66–71.
- Учебно-методическое пособие МЗ РФ по лечению пневмоний у взрослых. — М., 1998.
- Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. — М., 2002. — Вып. 3.
- Федотчева Н.И., Теплова В.В., Белобородова Н.В. Роль тиоловых антиоксидантов в восстановлении функций митохондрий, модифицированных микробными метаболитами // Биофизика. — 2012. — № 57 (5). — С. 820–826.
- Федотчева Н.И., Теплова В.В., Белобородова Н.В. Участие фенольных кислот микробного происхождения в дисфункции митохондрий при сепсисе // Биол. мембраны. — 2010. — № 27 (1). — С. 60–66.
- Черенькая Т.В., Борисова Л.А., Александрова И.В., Косолапов Д.А. Возбудители гнойно-септических внутрибольничных инфекций в реанимационных отделениях стационара скорой медицинской помощи // Эпидемиол. и гигиена. — 2013. — № 2. — С. 30–33.
- Черенькая Т.В., Борисова Л.А., Воробьева Т.Ю. и др. Чувствительность к антибиотикам микроорганизмов, выделенных из крови реанимационных больных многопрофильного стационара скорой помощи // Антибиот. и химиотер. — 2011. — Т. 56 (5–6). — С. 30–36.
- A practical guidance document for the laboratory detection of toxigenic *Clostridium difficile*. — Washington, DC: American Society for Microbiology (ASM), 2010.
- Afshari A., Harbarth S. Procalcitonin as diagnostic biomarker of sepsis // Lancet Infect. Dis. — 2013. — V. 13 (5). — P. 382–384.
- Ahn J.Y., Song J.E., Kim M.H. et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* at a tertiary care center in South Korea:

- a matched case-control study // Amer. J. Infect. Control. – 2014. – V. 42 (6). – P. 621–625.
- Alfa M.J., Du T., Beda G.* Survey of incidence of *Clostridium difficile* infection in Canadian hospitals and diagnostic approaches // J. Clin. Microbiol. – 1998. – V. 36 (7). – P. 2076–2080.
- Allen S.J., Wareham K., Wang D. et al.* Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial // Lancet. – 2013. – V. 382. – P. 1249–1257.
- Allison D.G., Ruiz B., SanJose C. et al.* Extracellular products as mediators of the formation and detachment of *Pseudomonas fluorescens* biofilms // FEMS Microbiol. Lett. – 1998. – V. 167. – P. 179–184.
- Amorena B., Gracia E., Monzon M. et al.* Antibiotic susceptibility assay for *Staphylococcus aureus* in biofilms developed in vitro // Antimicrob. Chemother. – 1999. – V. 44. – P. 43–55.
- An Y.H., Dickinson R.B., Doyle R.J.* Mechanisms of bacterial adhesion and pathogenesis of implant and tissue infections // In: Handbook of bacterial adhesion: principles, methods, and applications / Eds. Y.H. An and R.J. Friedman. – New York: Humana Press, Totowa, 2000. – P. 1–27.
- Anaissie E., Samonis G., Kontoyiannis D. et al.* Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections // Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1995. – V. 14. – P. 135–137.
- Anwar H., Strap J.L., Chen K., Costerton J.W.* Dynamic interactions of biofilms of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* with tobramycin and piperacillin // Antimicrob. Agents Chemother. – 1992. – V. 36. – P. 1208–1214.
- Aronsson B., Möllby R., Nord C.E.* Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden, 1980–1982 // J. Infect. Dis. – 1985. – V. 151 (3). – P. 476–481.
- Ashiru-Oredope D., Sharland M., Charani E. et al.* Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart – Then Focus // J. Antimicrob. Chemother. – 2012. – V. 67 (1). – P. 51–63.
- Aznar J., Lepe J.A., Dowżicky M.J.* Antimicrobial susceptibility among *E. faecalis* and *E. faecium* from France, Germany, Italy, Spain and the UK (T.E.S.T. Surveillance Study, 2004–2009) // J. Chemother. – 2012. – V. 24 (2). – P. 74–80.
- Bartlett J.G., Gerding D.N.* Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection // Clin. Infect. Dis. – 2008. – V. 46 (1). – P. 12–18.
- Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H. et al.* *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey // Lancet. – 2011. – V. 377. – P. 63–73.
- Beloborodova N., Bairamov I., Olenin A. et al.* Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils // J. Biomedical. Science. – 2012. – V. 19. – P. 89.

- Beloborodova N.V., Olenin A.Y., Fedotcheva N.I. et al.* Effect of phenolic acids originating from microbes on mitochondria and neutrophils // *Critical Care*. – 2012a. – V. 16 (3). – P. 26.
- Berdichevski T., Keller N., Rahav G. et al.* The impact of pseudomembrane formation on the outcome of *Clostridium difficile* associated disease // *Infection*. – 2013. – V. 41 (5). – P. 969–977.
- Bergen P.J., Bulman Z.P., Landersdorfer C.B. et al.* Optimizing Polymyxin Combinations Against Resistant Gram-Negative Bacteria // *Infect. Dis. Ther.* – 2015. – V. 4 (4). – P. 391–415.
- Bergey's manual of systematic bacteriology* / Ed. by Sneath P.H.A., Mair N.S., Sharpe M.E., Holt J.G. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1986. – V. 2. – P. 1165–1167.
- Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // *New Engl. J. Med.* – 2001. – V. 344 (10). – P. 699–709.
- Blenkinsopp S.A., Khoury A.E., Costerton J.W.* Electrical enhancement of biocide efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1992. – V. 58. – P. 3770–3773.
- Bobo L. D., Dubberke E. R., Kollef M.* *Clostridium difficile* in the ICU // *Chest*. – 2011. – V. 140 (6). – P. 1643–1653.
- Bogdanov M.B., Chernen'kaya T.V.* Algoritmy i organizatsiya antibiotikoterapii: rukovodstvo dlya vrachei [Algorithms and organization of antibiotic therapy]. – Moscow: Vidar Publ, 2004. – 219 p. (In Russian).
- Boland T., Latour R.A., Sutzenberger F.J.* Molecular basis of bacterial adhesion // In: *Handbook of bacterial adhesion: principles, methods, and applications* / Eds. Y.H. An and R.J. Friedman. – 1st ed. – New York: Humana Press, Totowa, 2000. – P. 29–41.
- 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. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992 // *Chest*. – 2009. – V. 136 (5). – e28.
- Bouadma L., Luyt Ch.-E., Tubach F. et al.* Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. – 2010. – V. 375 (9713). – P. 463–474.
- Boyce J.M., Ligi C., Kohan C. et al.* Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2006. – V. 27 (5). – P. 479–483.
- Braunwald E.* Valvular heart disease // In: *Heart disease* / Ed. E. Braunwald. – 5th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Co., Pa, 1997. – V. 2. – P. 1007–1076.
- Brilliantova A.N., Kliasova G.A., Mironova A.V. et al.* Spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in two haematological centres in Russia // *Intern. J. Antimicrob. Agents*. – 2010. – V. 35 (2). – P. 177–181.

- Broun A., Liu S., Lewis K.* A dose-response study of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – V. 44. – P. 640–646.
- Bulik C.C., Nicolau D.P.* Double-Carbapenem Therapy for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – V. 55 (6). – P. 3002–3004.
- Burckhardt F., Friedrich A., Beier D., Eckmanns T.* *Clostridium difficile* surveillance trends, Saxony, Germany // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – V. 14 (4). – P. 691–692.
- Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A.* A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structures // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1995. – V. 39. – P. 1211–1233.
- Caini S., Hajdu A., Kurcz A., Böröcz K.* Hospital-acquired infections due to multidrug-resistant organisms in Hungary, 2005–2010 // *Euro Surveill.* – 2013. – V. 18 (2). – pii: 20352.
- Cand C.W., Cand A.P., Brunkhorst F.M., Schlattmann P.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – V. 13 (5). – P. 426–435.
- Carlet J.M., Artigas A., Niederman M.S., Torres A.* The Barcelona Declaration from the World Alliance against Antibiotic Resistance: engagement of intensivists // *Critical. Care.* – 2012. – V. 16 (4). – P. 145.
- Carman R.J., Boone J.H., Grover H. et al.* In vivo selection of rifamycin-resistant *Clostridium difficile* during rifaximin therapy // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – V. 56 (11). – P. 6019–6020.
- Carpentier B., Cerf O.* Biofilms and their consequences, with particular reference to hygiene in the food industry // *J. Appl. Bacteriol.* – 1993. – V. 75. – P. 499–511.
- Chaisathaphol T., Chayakulkeeree M.* Epidemiology of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria in adult hospitalized patients at Siriraj Hospital // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2014. – V. 97 (3). – S35–S45.
- Chang T.W., Bartlett J.G., Gorbach S.L., Onderdonk A.B.* Clindamycin-induced enterocolitis in hamsters as a model of pseudomembranous colitis in patients // *Infect. Immun.* – 1978. – V. 20 (2). – P. 526–529.
- Characklis W.G., Marshall K.C.* [ed.]. *Biofilms.* – New York: John Wiley & Sons, Inc., 1990.
- Christensen B.E.* The role of extracellular polysaccharides in biofilms // *J. Biotechnol.* – 1989. – V. 10. – P. 181–202.
- Chuard C., Vaudaux P., Waldvogel F.A., Lew D.P.* Susceptibility of *Staphylococcus aureus* growing on fibronectin-coated surfaces to bactericidal antibiotics // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1993. – V. 37. – P. 625–632.
- Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al.* Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2010. – V. 31 (5). – P. 431–455.

- Cook G., Costerton J.W., Darouiche R.O.* Direct confocal microscopy studies of the bacterial colonization in vitro of a silver-coated heart valve sewing cuff // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2000. – V. 13. – P. 169–173.
- Costerton J.W., Cheng K.-J., Geesey G.G. et al.* Bacterial biofilms in nature and disease // *Annu. Rev. Microbiol.* – 1987. – V. 41. – P. 435–464.
- Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng K.J.* How bacteria stick // *Sci. Amer.* – 1978. – V. 238 (1). – P. 86–95.
- Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E. et al.* Microbial biofilms // *Annu. Rev. Microbiol.* – 1995. – V. 49. – P. 711–745.
- Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P.* Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // *Science.* – 1999. – V. 284 (5418). – P. 1318–1322.
- Costerton R.I.W., Sabharwal U., Sacilowski M. et al.* Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement // *J. Infect. Dis.* – 1993. – V. 168. – P. 400–407.
- Coutsoftides T., Benjamin S. P., Fazio V.W.* Pseudomembranous enterocolitis in adults // *Ann. Surg.* – 1979. – V. 189 (4). – P. 493–495.
- Crawford B., Skeath M., Whippy A.* Kaiser Permanente Northern California sepsis mortality reduction initiative // *Critical. Care.* – 2012. – V. 16 (3). – P. 12.
- Crobach M.J., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI) // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – V. 15 (12). – P. 1053–1066.
- Crowder F.M., Conly J.M., Surette M.G.* A microbiome approach to sepsis: development and case-study application of novel methods for detection and isolation of microbes from whole blood // *Critical. Care.* – 2012. – V. 16 (3). – P. 111.
- Dagostino L., Goodman A.E., Marshall K.C.* Physiological responses induced in bacteria adhering to surfaces // *Biofouling.* – 1991. – V. 4. – P. 113–119.
- Dall L., Barnes W.G., Lane J.W., Mills J.* Enzymatic modification of glycocalyx in the treatment of experimental endocarditis due to viridans streptococci // *J. Infect. Dis.* – 1987. – V. 156. – P. 736–740.
- Daneman N., Sarwar S., Fowler R.A., Cuthbertson B.H.* Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Infect. Dis.* – 2013. – V. 13 (4). – P. 328–341.
- Darouiche R.O.* Anti-infective efficacy of silver-coated medical prostheses // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – V. 29. – P. 1371–1377.
- Davey M.E., O'Toole G.A.* Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics // *Microbiology and Molecular Biology Reviews* Dec. – 2000. – V. 64 (4). – P. 847–867.
- Davies D.G., Parsek M.R., Pearson J.P. et al.* The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm // *Science.* – 1998. – V. 280. – P. 295–298.

- Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – V. 20 (2). – P. 1–26.
- Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // *Intensive Care Med.* – 2013. – V. 39 (2). – P. 165–228.
- Dizbay M., Guzel Tunccan O., Karasahin O., Aktas F.* Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. infections in a Turkish university hospital: epidemiology and risk factors // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2014. – V. 8 (1). – P. 44–49.
- Dizbay M., Tunccan O.G., Sezer B.E. et al.* Nosocomial *Burkholderia cepacia* infections in a Turkish university hospital: a five-year surveillance // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2009. – V. 3 (4). – P. 273–277.
- Donlan R.M., William J.* Costerton Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms // *Clinical. Microbiol. Rev.* – 2002. – V. 15 (2). – P. 167–193.
- Douglas J.L., Cobbs C.G.* Prosthetic valve endocarditis // In: *Infective endocarditis* / Ed. D. Kaye. – 2nd ed. – New York: Raven Press Ltd., 1992. – P. 375–396.
- Drapeau C.M.J., Grilli E., Petrosillo N.* Rifampicin combined regimens for Gram-negative infections: data from the literature // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2010. – V. 35 (1). – P. 39–44.
- Dubberke E.R., Reske K.A., Noble-Wang J. et al.* Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities // *Amer. J. Infect. Control.* – 2007. – V. 35 (5). – P. 315–318.
- DuGuid I.G., Evans E., Brown M.R.W., Gilbert P.* Growth-rate-dependent killing by ciprofloxacin of biofilm-derived *Staphylococcus epidermidis*; evidence for cell-cycle dependency // *Antimicrob. Chemother.* – 1990. – V. 30. – P. 791–802.
- Dunne W.M., Burd E.M.* Fibronectin and proteolytic fragments of fibronectin interfere with the adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to plastic // *J. Appl. Bacteriol.* – 1993. – V. 74. – P. 411–416.
- Dunne W.M., Mason E.O. Jr., Kaplan S.L. Jr.* Diffusion of rifampin and vancomycin through a *Staphylococcus epidermidis* biofilm // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1993. – V. 37. – P. 2522–2526.
- Durack D.T.* Experimental bacterial endocarditis. IV. Structure and evolution of very early lesions // *J. Pathol.* – 1975. – V. 115. – P. 81–89.
- Durack D.T., Beeson P.B.* Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of bacteria in endocardial vegetations // *Brit. J. Pathol.* – 1972. – V. 53. – P. 50–53.
- Durante-Mangoni E., Signoriello G., Andini R. et al.* Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to exten-

- sively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – V. 57 (3). – P. 349–358.
- Ehlers L.J., Bouwer E.J.* RP4 plasmid transfer among species of *Pseudomonas* in a biofilm reactor // *Water Sci. Technol.* – 1999. – V. 7. – P. 163–171.
- Eliakim-Raz N., Lador A., Leibovici-Weissman Y. et al.* Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – V. 70 (4). – P. 979–996.
- Elkins J.G., Hassett D.J., Stewart P.S. et al.* Protective role of catalase in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm resistance to hydrogen peroxide // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1999. – V. 65. – P. 4594–4600.
- Eng R.H.K., Padberg F.T., Smith S.M. et al.* Bactericidal effects of antibiotics on slowly growing and nongrowing bacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1991. – V. 35. – P. 1824–1828.
- ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society // *Europ. Respir. J.* – 1998. – V. 11 (4). – P. 986–991.
- Evren E., Azap O.K., Colakoglu S., Arslan H.* In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – V. 76 (3). – P. 335–338.
- Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z.* Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections // *Emerg. Infect. Dis.* – 2014. – V. 20 (7). – P. 1170–1175.
- Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Vardakas K.Z.* Fosfomycin // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2016. – V. 29 (2). – P. 321–347.
- Farber B.F., Kaplan M.H., Clogston A.G.* Staphylococcus epidermidis extracted slime inhibits the antimicrobial action of glycopeptide antibiotics // *J. Infect. Dis.* – 1990. – V. 161. – P. 37–40.
- FDA Drug Safety Podcast: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm370626.htm>.
- Fedotcheva N.I., Kazakov R.E., Kondrashova M.N., Beloborodova N.V.* Toxic Effects of Microbial Phenolic Acids on the Functions of Mitochondria // *Toxicol. Letters.* – 2008. – V. 180. – P. 182–188.
- Fein A.M., Fink M.P., Bone R.C. et al.* Sepsis and Multiorgan Failure. – Philadelphia: Saunders, 2002.
- Ferguson D.J.P., McColm A.A., Ryan D.M., Acred P.* A morphological study of experimental staphylococcal endocarditis and aortitis. II. Interrelationship of bacteria, vegetation and cardiovascularity in established infections // *Brit. J. Exp. Pathol.* – 1986. – V. 67. – P. 679–686.
- Finch R.G.* In-vitro antimicrobial susceptibility testing: does it really matter? // *J. Chemotherap.* – 1997. – V. 9 (1). – P. 3–6.

- Flagas M.E., Karageorgopoulos D.E.* Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – V. 46 (7). – P. 1121–1122.
- Flatley E.A., Wilde A.M., Nailor M.D.* Saccharomyces boulardii for the prevention of hospital onset Clostridium difficile infection // *J. Gastrointest. Liver. Dis.* – 2015. – V. 24 (1). – P. 21–24.
- Flemming H.-C.* Biofilms and environmental protection // *Water Sci Technol.* – 1993. – V. 27. – P. 1–10.
- Fletcher M., Pringle J.H.* Influence of substratum hydration and absorbed macromolecules on bacterial attachment to surfaces // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1986. – V. 51. – P. 1321–1325.
- Four-fold difference in antibiotic consumption across the European Region – new WHO report: Пресс-релиз Копенгаген, 17 марта 2014 г.*
- Freeman J., Baines S.D., Todhunter S.L. et al.* Nitazoxanide is active against Clostridium difficile strains with reduced susceptibility to metronidazole // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – V. 66 (6). – P. 1407–1408.
- Froeliger E.H., Fives-Taylor P.* Streptococcus parasanguis fimbria-associated adhesin fap1 is required for biofilm formation // *Infect. Immun.* – 2001. – V. 69 (4). – P. 2512–2519.
- Frost M.T., Wang Q., Moncada S., Singer M.* Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex I in activated macrophages // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – V. 288 (2). – P. 394–400.
- Garey K.W., Dao-Tran T.K., Jiang Z.D. et al.* A clinical risk index for Clostridium difficile infection in hospitalised patients receiving broadspectrum antibiotics // *J. Hosp. Infect.* – 2008. – V. 70 (2). – P. 142–147.
- Garey K.W., Sethi S., Yadav Y. et al.* Meta-analysis to assess risk factors for recurrent Clostridium difficile infection // *J. Hosp. Infect.* – 2008. – V. 70 (4). – P. 298–304.
- George R.H., Symonds J.M., Dimock F. et al.* Identification of Clostridium difficile as a cause of pseudomembranous colitis // *Br. Med. J.* – 1978. – V. 1. – P. 695.
- Giamarellou H., Galani L., Baziaka F., Karaiskos I.* Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant Klebsiella pneumonia // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – V. 57 (5). – P. 2388–2390.
- Gibson H., Taylor J.H., Hall K.E., Holah J.T.* Effectiveness of cleaning techniques used in the food industry in terms of the removal of bacterial biofilms // *J. Appl. Microbiol.* – 1999. – V. 87. – P. 41–48.
- Gilbert P., Das J., Foley I.* Biofilms susceptibility to antimicrobials // *Adv. Dent. Res.* – 1997. – V. 11. – P. 160–167.
- Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // *Science.* – 2006. – V. 312. – P. 1355–1359.

- Giske C.G., Monnet D.L., Cars O., Carmeli Y.* Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – V. 52 (3). – P. 813–821.
- Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D. et al.* Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – V. 5. – CD006095.
- Gonçalves C., Decré D., Barbut F. et al.* Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) from *Clostridium difficile* // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – V. 42 (5). – P. 1933–1939.
- Gordon C.A., Hodges N.A., Marriott C.* Antibiotic interaction and diffusion through alginate and exopolysaccharide of cystic fibrosis-derived *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1988. – V. 22. – P. 667–674.
- Göschl J., Sudhoff L., Koehler M. et al.* Is urinary kidney injury molecule-1 a good marker for acute kidney injury in septic shock? // *Critical. Care.* – 2012. – V. 16 (3). – P. 59.
- Gristina A.G., Dobbins J.J., Giammara B. et al.* Biomaterial-centered sepsis and the total artificial heart // *J.A.M.A.* – 1988. – V. 259. – P. 870–874.
- Grundmann H., Livermore D.M., Giske C.G. et al.* Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts // *Euro Surveill.* – 2010. – V. 15 (46). – pii: 19711.
- Gukasjan R., Raptis D., Schulz H.U. et al.* Pancreatic stone protein: a new predictor of outcome in patients with peritonitis // *Critical. Care.* – 2012. – V. 16 (3). – P. 62.
- Hajdu A., Kurcz A., Böröcz K.* Hospital-acquired infections due to multidrug-resistant organisms in Hungary, 2005–2010 // *Euro Surveill.* – 2013. – V. 18 (2). – pii: 20352.
- Hancock E.W.* Artificial valve disease // In: *The heart arteries and veins* / Eds. R.C. Schlant, R.W. Alexander, R.A. O'Rourke et al. – 8th ed. – New York: McGraw-Hill, Inc., 1994. – V. 2. – P. 1539–1545.
- Hartman G., Wise R.* Quorum sensing: potential means of treating gram-negative infections? // *Lancet.* – 1998. – V. 351. – P. 848–849.
- Hassett D.J., Ma J.F., Elkins J.G. et al.* Quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* controls expression of catalase and superoxide dismutase genes and mediates biofilm susceptibility to hydrogen peroxide // *Mol. Microbiol.* – 1999. – V. 34. – P. 1082–1093.
- Hatch R.A., Schiller N.L.* Alginate lyase promotes diffusion of aminoglycosides through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – V. 42. – P. 974–977.
- Heilmann C., Gerke C., Perdreau-Remington F., Götz F.* Characterization of Tn917 insertion mutants of *Staphylococcus epidermidis* affected in biofilm formation // *Infect. Immun.* – 1996. – V. 64. – P. 277–282.
- Heilmann C., Schweitzer O., Gerke C. et al.* Molecular basis of intercellular adhesion in the biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis* // *Mol. Microbiol.* – 1996. – V. 20. – P. 1083–1091.

- Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E.J.* Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2012. — V. 67 (3). — P. 742–748.
- Herrmann M., Baudaux P.E., Pittet D. et al.* Fibronectin, fibrinogen, and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material // *J. Infect. Dis.* — 1988. — V. 158. — P. 693–701.
- Hoffken G., Niederman M.S.* Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU // *Chest.* — 2002. — V. 122 (6). — P. 2183–2196.
- Hotchkiss R.S., Karl I.E.* The pathophysiology and treatment of sepsis // *New Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348 (2). — P. 138–150.
- Howden B.P., Davies J.K., Johnson P.D. et al.* Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2010. — V. 23 (1). — P. 99–139.
- Hoyle B.D., Jass J., Costerton J.W.* The biofilm glycocalyx as a resistance factor // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1990. — V. 26. — P. 1–5.
- Hoyle B.D., Wong C.K.W., Costerton J.W.* Disparate efficacy of tobramycin on Ca²⁺, Mg²⁺, and HEPES-treated *Pseudomonas aeruginosa* biofilms // *Can. J. Microbiol.* — 1992. — V. 38. — P. 1214–1218.
- Hu Y., Li L., Li W. et al.* Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a metaanalysis of retrospective and prospective studies // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2013. — V. 42 (6). — P. 492–496.
- Huang C.-T., James G., Pitt W.G., Stewart P.S.* Effects of ultrasonic treatment on the efficacy of gentamicin against established *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Colloids Surfaces B // Biointerfaces.* — 1996. — V. 6. — P. 235–242.
- Hueston W.J., Lenhart J.G.* A decision analysis to guide antibiotic selection for Chlamydia infection during pregnancy // *Arch. Fam. Med.* — 1997. — V. 6 (6). — P. 551–555.
- Hummel R.P., Altemeier W.A., Hill E.O.* Iatrogenic staphylococcal enterocolitis // *Ann. Surg.* — 1964. — V. 160. — P. 551–560.
- Illingworth B.L., Twenden K., Schroeder R.F., Cameron J.D.* In vivo efficacy of silver-coated [silzone] infection-resistant polyester fabric against a biofilm-producing bacteria, *Staphylococcus epidermidis* // *J. Heart Valve Dis.* — 1998. — V. 7. — P. 524–530.
- Ishida H., Ishida Y., Kurosaka Y. et al.* In vitro and in vivo activities of levofloxacin against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — V. 42. — P. 1641–1645.
- Issa I., Moucari R.* Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — V. 20 (47). — P. 17788–17795.
- Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A.* Review of medical microbiology. — California: Lange Medical Publications, 1980. — 593 p.

- Jen M.H., Saxena S., Bottle A. et al.* Assessment of administrative data for evaluating the shifting acquisition of *Clostridium difficile* infection in England // *J. Hosp. Infect.* – 2012. – V. 80 (3). – P. 229–237.
- Jensen J.U., Hein L., Lundgren B. et al.* Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit // *Critical. Care Med.* – 2011. – V. 39. – P. 2048–2058.
- Johansen C., Falholt P., Gram L.* Enzymatic removal and disinfection of bacterial biofilms // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1997. – V. 63. – P. 3724–3728.
- Jones R.N. et al.* TR-700 in vitro activity against and resistance mutation frequencies among Gram-positive pathogens // *J. Antimicrob. Chemother.* 2009. – V. 63. – P. 716–720.
- Jorgensen J.H., Turnidge J.D., Washington J.A.* Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods // In: *Manual of clinical microbiology* / Eds. P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Tenover and R.H. Tenover. – 7th ed. – Washington: ASM Press, D.C., 1999. – P. 1526–1543.
- Jucker B.A., Harms H., Zehnder A.J.B.* Adhesion of the positively charged bacterium *Stenotrophomonas* [Xanthomonas] *maltophilia* 70401 to glass and Teflon // *J. Bacteriol.* – 1996. – V. 178. – P. 5472–5479.
- Kallen A.J., Mu Y., Bulens S. et al.* Health care-associated invasive MRSA infections, 2005–2008 // *J.A.M.A.* – 2010. – V. 304 (6). – P. 641–648.
- Karaikos I., Galani L., Baziaka F., Giamarellou H.* Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2013. – V. 41 (6). – P. 499–508.
- Karchmer A.W., Gibbons G.W.* Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts // In: *Infections associated with indwelling medical devices* / Ed. A.L. Bisno and F.A. Waldvogel. – 2nd ed. – Washington: American Society for Microbiology, D.C., 1994. – P. 213–249.
- Katsuki N.* Method for Evaluation of Function of Phagocyte. United States Patent Application 20110086381, 04/14/2011. *Ипатент* US 2011/0086381 A1, Katsuki Naito (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.)
- Katsuki N., Shirakawa K., Naitou K. J et al.* The new sepsis marker, sCD14-ST, Induction mechanism in the rabbit sepsis models // *Critical. Care.* – 2010. – V. 14 (2). – P. 19.
- Keefe E.B., Katon R.M., Chan T.T. et al.* Pseudomembranous enterocolitis. Re-surgence related to newer antibiotic therapy // *West J. Med.* – 1974. – V. 121 (6). – P. 462–472.
- Kelley P.G., Gao W., Ward P.B., Howden B.P.* Daptomycin non-susceptibility in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous-VISA (hVISA): implications for therapy after vancomycin treatment failure // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – V. 66 (5). – P. 1057–1060.

- Kim T., Chong Y.P., Park S.Y. et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients: a multicenter study in Korea // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2014. — V. 78 (4). — P. 457–461.
- Kinner N.E., Balkwill D.L., Bishop P.L. Light and electron microscopic studies of microorganisms growing in rotating biological contactor biofilms // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1983. — V. 45. — P. 1659–1669.
- Kinniment S.L., Wimpenny J.W.T., Adams D., Marsh P.D. Development of a steady-state oral microbial biofilm community using the constant-depth film fermenter // *Microbiology.* — 1996. — V. 142. — P. 631–638.
- Kjaergard H.K., Tingleff J., Abildgaard U., Pettersson G. Recurrent endocarditis in silver-coated heart valve prosthesis // *J. Heart Valve Dis.* — 1999. — V. 8. — P. 140–142.
- Kleger A., Schnell J., Essig A. et al. Fecal transplant in refractory *Clostridium difficile* colitis // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2013. — V. 110 (7). — P. 108–115.
- Kopterides P., Papageorgiou C., Antoniadou A. et al. Failure of tigecycline to treat severe *Clostridium difficile* infection // *Anaesth. Intensive Care.* — 2010. — V. 38 (4). — P. 755–758.
- Kozlor R. et al. Summary of comparative in vitro tedizolid activity against staphylococcus aureus strains in Russia: results of a multicentre study. — ICAAC, 2014. — Poster 1605.
- Kuchler L., Morbitzer V., Heeg A. et al. Attenuated NOX2 expression impairs ROS production during the hypoinflammatory phase of sepsis // *Critical. Care.* — 2012. — V. 16 (3). — P. 51.
- La Tourette Prosser B., Taylor D., Dix B.A., Cleeland R. Method of evaluating effects of antibiotics on bacterial biofilm // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1987. — V. 31. — P. 1502–1506.
- Lamontagne F., Labbe A.C., Haeck O. et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain // *Ann. Surg.* — 2007. — V. 245 (2). — P. 267–272.
- Lanis J.M., Barua S., Ballard J.D. Variations in TcdB activity and the hypervirulence of emerging strains of *Clostridium difficile* // *PLoS Pathog.* — 2010. — V. 6 (8). — e1001061.
- Lassalle P., Freitas Caires N.De., Portier L. et al. Endothelial cell specific molecule 1 is today a relevant marker of respiratory failure in sepsis and polytrauma patients // *Critical. Care.* — 2012. — V. 16 (3). — P. 110.
- Lawrence J.R., Delaquis P.J., Korber D.R., Caldwell D.E. Behavior of *Pseudomonas fluorescens* within the hydrodynamic boundary layers of surface microenvironments // *Microb. Ecol.* — 1987. — V. 14. — P. 1–14.
- Lee H.Y., Chen C.L., Wu S.R. et al. Risk factors and outcome analysis of acinetobacter baumannii complex bacteremia in critical patients // *Crit. Care Med.* — 2014. — V. 42 (5). — P. 1081–1088.

- Lessa F.C., Mu Y., Bamberg W.M. et al.* Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States // *New Engl. J. Med.* — 2015. — V. 372. — P. 825–834.
- Levy Hara G., Gould I., Endimiani A. et al.* Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group // *J. Chemother.* — 2013. — V. 25 (3). — P. 129–140.
- Lewis K.* Programmed death in bacteria // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2000. — V. 64. — P. 503–514.
- Lewis K.* Riddle of Biofilm Resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — V. 45 (4). — P. 999–1007.
- Livermore D.M.* beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1995. — V. 8 (4). — P. 557–584.
- Livornese L.L., Korzeniowski O.M.* Pathogenesis of infective endocarditis // In: *Infective endocarditis* / Ed. D. Kaye. — 2nd ed. — New York: Raven Press, 1992. — P. 19–35.
- Lowerance J.H., Baddour L.M., Simpson W.A.* The role of fibronectin binding on the rate model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis* // *J. Clin. Investig.* — 1990. — V. 86. — P. 7–13.
- Lu Q., Luo R., Bodin L. et al.* Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* // *Anesthesiology.* — 2012. — V. 117 (6). — P. 1335–1347.
- Lucado J., Gould C., Elixhauser A.* *Clostridium difficile* Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. — US: Agency for Healthcare Research and Quality, 2006–2012.
- Lyon J.A.* Imipenem/cilastatin: the first carbapenem antibiotic // *Drug. Intell. Clin. Pharm.* — 1985. — V. 19 (12). — P. 895–899.
- Mack D., Fischer W., Krokotsch A. et al.* The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear-1-6-linked glucosaminoglycan: purification and structural analysis // *J. Bacteriol.* — 1996. — V. 178. — P. 175–183.
- Mack D., Nedelmann M., Krokotsch A. et al.* Characterization of transposon mutants of biofilmproducing *Staphylococcus epidermidis* impaired in the accumulative phase of biofilm production: genetic identification of a hexosaminecontaining polysaccharide intercellular adhesion // *Infect. Immun.* — 1994. — V. 62. — P. 3244–3253.
- Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W. et al.* Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections // *New Engl. J. Med.* — 2014. — V. 370 (13). — P. 1198–1208.
- Maira-Litran T., Allison D.G., Gilbert P.* An evaluation of the potential of the multiple antibiotic resistance operon [mar] and the multi-drug efflux pump *acrAB* to moderate resistance towards ciprofloxacin in *Escherichia coli* biofilms // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — V. 45. — P. 789–795.

- Maki D.G.* Infections caused by intravascular devices used for infusion therapy: pathogenesis, prevention, and management // In: Infections associated with indwelling medical devices / Eds. A.L. Bisno and F.A. Waldvogel. – 2nd ed. – Washington: American Society for Microbiology, D.C., 1994. – P. 155–212.
- Maki D.G., Band J.D.* A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection // *Amer. J. Med.* – 1981. – V. 70. – P. 739–744.
- Marchiam D., Chopra T., Bhargava A. et al.* Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2012. – V. 33 (8). – P. 817–830.
- Marsh P.D.* Are dental diseases examples of ecological catastrophes? // *Microbiology.* – 2003. – V. 149. – P. 279–294.
- Maseda E., Suárez-de-la-Rica A., Anillo V. et al.* A practice-based observational study identifying factors associated with the use of highdose tigecycline in the treatment of secondary peritonitis in severely ill patients // *Rev. Esp. Quimioter.* – 2015. – V. 28 (1). – P. 47–53.
- Mattila E., Arkkila P., Mattila P.S. et al.* Rifaximin in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – V. 37 (1). – P. 122–128.
- McAllister K., Sheridan-Pereira M., O'Sullivan N. et al.* Clinical utility of using C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers for a novel neonatal sepsis diagnostic platform (ASCMicroPlat) // *Critical. Care.* – 2012. – V. 16 (3). – P. 106.
- McLaughlin M., Advincula M.R., Malczynski M. et al.* Correlations of Antibiotic use and carbapenem resistance in Enterobacteriaceae // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – V. 57 (10). – P. 5131–5133.
- McLean J.J.C., Whitely M., Strickler D.J., Fuqua W.C.* Evidence of autoinducer activity in naturally occurring biofilms // *FEMS Microbiol. Lett.* – 1997. – V. 154. – P. 259–263.
- Murga R., Miller J.M., Donlan R.M.* Biofilm formation by gram-negative bacteria on central venous catheter connectors: effect of conditioning films in a laboratory model // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – V. 39. – P. 2294–2297.
- Neu T.R., Verkerke G.J., Herrmann I.F. et al.* Microflora on explanted silicone rubber voice prostheses: taxonomy, hydrophobicity and electrophoretic mobility // *J. Appl. Bacteriol.* – 1994. – V. 76. – P. 521–528.
- Ni W., Han Y., Liu J. et al.* Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Medicin.* (Baltimore). – 2016. – V. 95 (11). – e3126.
- Nichols W.W., Evans M.J., Slack M.P.E., Walmsley H.L.* The penetration of antibiotics into aggregates of mucoid and non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Gen. Microbiol.* – 1989. – V. 135. – P. 1291–1303.

- Nitzan O., Kennes Y., Colodner R. et al.* Chloramphenicol use and susceptibility patterns in Israel: a national survey // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2015. – V. 17 (1). – P. 27–31.
- Nitzan O., Suponitzky U., Kennes Y. et al.* Is chloramphenicol making a comeback? // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2010. – V. 12 (6). – P. 371–374.
- Nuila F., Cadle R.M., Logan N. et al.* Antibiotic stewardship and *Clostridium difficile*-associated disease // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2008. – V. 29 (11). – P. 1096–1097.
- Nyvad B., Kilian M.* Comparison of the initial streptococcal microflora on dental enamel in caries-active and in caries-inactive individuals // *Caries Res.* – 1990. – V. 24. – P. 267–272.
- O'Toole G.A., Gibbs K.A., Hager P.W. et al.* The global carbon metabolism regulator Crc is a component of a signal transduction pathway required for biofilm development by *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Bacteriol.* – 2000. – V. 182. – P. 425–431.
- O'Toole G.A., Kaplan H., Kolter R.* Biofilm formation as microbial development // *Ann. Rev. Microbiol.* – 2000. – V. 54. – P. 49–79.
- O'Toole G.A., Kolter R.* The initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signaling pathways: a genetic analysis // *Mol. Microbiol.* – 1998. – V. 28. – P. 449–461.
- Oliva A., Mascellino M.T., Cipolla A. et al.* Therapeutic strategy for pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* severe infections: shortcourse treatment with colistin increases the in vivo and in vitro activity of double carbapenem regimen // *Int. J. Infect. Dis.* – 2015. – V. 33. – P. 132–134.
- Orsini J., Mainardi C., Muzylo E. et al.* Microbiological profile of organisms causing bloodstream infection in critically ill patients // *J. Clin. Med. Res.* – 2012. – V. 4 (6). – P. 371–377.
- Perichon B., Courvalin P.* VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – V. 53 (11). – P. 4580–4587.
- Petrof E.O., Khoruts A.* From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics // *Gastroenterology.* – 2014. – V. 146 (6). – P. 1573–1582.
- Poulsen L.K., Ballard G., Stahl D.A.* Use of rRNA fluorescence in situ hybridization for measuring the activity of single cells in young and established biofilms // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1993. – V. 59. – P. 1354–1360.
- Pratt L.A., Kolter R.* Genetic analysis of *Escherichia coli* biofilm formation: defining the roles of flagella, motility, chemotaxis and type I pili // *Mol. Microbiol.* – 1998. – V. 30. – P. 285–294.
- Prigent-Combaret C., Vidal O., Dorel C., Lejeune P.* Abiotic surface sensing and biofilm-dependent regulation of gene expression in *Escherichia coli* // *J. Bacteriol.* – 1999. – V. 181. – P. 5993–6002.
- Puca E., Pipero P., Pilaca A. et al.* Evaluation of procalcitonin in patients with sepsis in Albanian adults // *Critical. Care.* – 2012. – V. 16 (3). – P. 116.
- Queenan A.M., Bush K.* Carbapenemases: the versatile betalactamases // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2007. – V. 20 (3). – P. 440–458.

- Raad I.* Intravascular-catheter-related infections // *Lancet*. – 1998. – V. 351. – P. 893–898.
- Rainkie D., Kolber M.R.* Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* // *Can. Fam. Physician*. – 2013. – V. 59 (9). – P. 957.
- Riedel S.* Procalcitonin and antibiotic therapy: Can we improve antimicrobial stewardship in the intensive care setting? // *Care Medicine*. – 2012. – V. 40 (8). – P. 2499–2450.
- Rioufol C., Devys C., Meunier G. et al.* Quantitative determination of endotoxins released by bacterial biofilms // *J. Hosp. Infect.* – 1999. V. 43. P. 203–209.
- Roberts A.P., Pratten J., Wilson M., Mullany P.* Transfer of a conjugative transposon, Tn5397 in a model oral biofilm // *FEMS Microbiol. Lett.* – 1999. – V. 177. – P. 63–66.
- Roberts R.B.* Streptococcal endocarditis: the viridins and beta hemolytic streptococci // In: *Infective endocarditis* / Ed. D. Kaye. – 2nd ed. – New York: Raven Press, 1992. – P. 191–208.
- Robinson R.W., Akin D.E., Nordstedt R.A. et al.* Light and electron microscopic examinations of methane-producing biofilms from anaerobic fixed-bed reactors // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1984. – V. 48. – P. 127–136.
- Rupp M.E., Ulphani J.S., Fey P.D., Mack D.* Characterization of *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin/hemagglutinin in the pathogenesis of intravascular catheter-associated infection in a rat model // *Infect. Immun.* – 1999. – V. 67. – P. 2656–2659.
- Sader H.S., Jones R.N.* Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated from US medical centers: results of the Daptomycin Surveillance Program (2007–2008) // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. – V. 65 (2). – P. 158–162.
- Schaadt R. et al.* In Vitro Activity of TR-700, the Active Ingredient of the Antibacterial Prodrug TR-701, a Novel Oxazolidinone Antibacterial Agent // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – P. 3236–3239.
- Schuchat A.* Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1998. – V. 11 (3). – P. 497–513.
- Schwan C., Stecher B., Tzivelekidis T. et al.* *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria // *PLoS Pathog.* – 2009. – V. 5 (10). – e1000626.
- Senbayrak Akcay S., Inan A., Cevan S. et al.* Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2014. – V. 8 (5). – P. 597–604.
- Shenderov B.A.* Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // *Microb. Ecol. Health. Dis.* – 2013. – V. 24. – P. 20399.
- Shenderov B.A.* Modern condition and prospective host microecology investigations // *Microb. Ecol. Health. Dis.* – 2007. – V. 19. – P. 145–149.

- Shiau A.-L., Wu C.-L.* The inhibitory effect of *Staphylococcus epidermidis* slime on the phagocytosis of murine peritoneal macrophages is interferon-independent // *Microbiol. Immunol.* – 1998. – V. 42. – P. 33–40.
- Singer M.* Cellular Dysfunction in Sepsis // *Clin. Chest. Med.* – 2008. – V. 29 (4). – P. 655–60.
- Singer M.* Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure // *Critical. Care Med.* – 2007. – V. 35 (9). – S. 441–448.
- Sissons C.H.* Artificial dental plaque biofilm model systems // *Adv. Dent. Res.* – 1997. – V. 11. – P. 110–126.
- Sood S.* Chloramphenicol – A Potent Armament Against Multi-Drug Resistant (MDR) Gram Negative Bacilli? // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – V. 10 (2). – DC01-3.
- Souli M., Giamarellou H.* Effects of slime produced by clinical isolates of coagulase-negative staphylococci on activities of various antimicrobial agents // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – V. 42. – P. 939–941.
- Stanley P.M.* Factors affecting the irreversible attachment of *Pseudomonas aeruginosa* to stainless steel // *Can. J. Microbiol.* – 1983. – V. 29. – P. 1493–1499.
- Steele J., Chen K., Sun X. et al.* Systemic dissemination of *Clostridium difficile* toxins A and B is associated with severe, fatal disease in animal models // *J. Infect. Dis.* – 2012. – V. 205. – P. 384–391.
- Stewart P.S.* Theoretical aspects of antibiotic diffusion into microbial biofilms // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – V. 40. – P. 2517–2522.
- Stickler D.J., Morris N.S., McLean R.J.C., Fuqua C.* Biofilms on indwelling urethral catheters produce quorum-sensing signal molecules *in situ* and *in vitro* // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1998. – V. 64. – P. 3486–3490.
- Stoodley P., DeBeer D., Lewandowski Z.* Liquid flow in biofilm systems // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1994. – V. 60. – P. 2711–2716.
- Suci P.A., Mittelman M.W., Yu F.P., Geesey G.G.* Investigation of ciprofloxacin penetration into *Pseudomonas aeruginosa* biofilms // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1994. – V. 38. – P. 2125–2133.
- Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G. et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2013. – V. 108 (4). – P. 478–498.
- Tang B.M.P., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S.* Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2007. – V. 7 (3). – P. 210–217.
- Tokars J.I.* Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – V. 39. – P. 334–341.
- Tsai M.H., Chu S.M., Hsu J.F. et al.* Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU // *Pediatrics.* – 2014. – V. 133 (2). – e322–329.

- Tumbarello M., Trearichi E.M., De Rosa F.G. et al.* Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – V. 70 (7). – P. 2133–2143.
- Tumbarello M., Viale P., Viscoli C. et al.* Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – V. 55 (7). – P. 943–950.
- Veenstra D.L., Saint S., Saha S. et al.* Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection // *J.A.M.A.* – 1999. – V. 281. – P. 261–267.
- Viehman J.A., Nguyen M.H., Doi Y.* Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections // *Drugs.* – 2014. – V. 74 (12). – P. 1315–1333.
- Vincent F.C., Tibi A.R., Darbord J.C.* A bacterial biofilm in a hemodialysis system. Assessment of disinfection and crossing of endotoxin // *ASAIO Trans.* – 1989. – V. 35. – P. 310–313.
- Vincent J.L., Abraham E.* The last 100 Years of Sepsis // *Amer. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2006. – V. 173 (3). – P. 56–263.
- Vincent J.L., Nelson D.R., Williams M.D.* Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? // *Critical. Care Med.* – 2011. – V. 39 (5). – P. 1050–1055.
- Walker N., Gupta R., Cheesbrough J.* Blood pressure cuffs: friend or foe? // *J. Hosp. Infect.* – 2006. – V. 63 (2). – P. 167–169.
- Wang I.-W., Anderson J.M., Marchant R.E.* Staphylococcus epidermidis adhesion to hydrophobic biomedical polymer is mediated by platelets // *J. Infect. Dis.* – 1993. – V. 167. – P. 329–336.
- Ward K.H., Olson M.E., Lam K., Costerton J.W.* Mechanism of persistent infection associated with peritoneal implants // *J. Med. Microbiol.* – 1992. – V. 36. – P. 406–413.
- Watnick P., Kolter R.* Biofilm, City of Microbes // *Bacteriology.* – 2000. – V. 182 (10). – P. 2675–2679.
- Wenisch J.M., Schmid D., Kuo H.W. et al.* Hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: determinants for severe disease // *Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – V. 31 (8). – P. 1923–1930.
- Widmer A.F., Frei R., Rajacic Z., Zimmerli W.* Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections // *J. Infect. Dis.* – 1990. – V. 162. – P. 96–102.
- Wilcox M.H., Shetty N., Fawley W.N. et al.* Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – V. 55 (8). – P. 1056–1063.
- Wolfaardt G.M., Lawrence J.R., Roberts R.D. et al.* Multicellular organization in a degradative biofilm community // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1994. – V. 60. – P. 434–446.

- Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorthi K.M., Davis M.B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – V. 45 (3). – P. 302–307.
- Zhanel G.G., Love R., Adam H. et al. Tedizolid: A Novel Oxazolidinone with Potent Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens // *Drugs.* – 2015. – V. 75. – P. 253–270.
- Zips A., Schaule G., Flemming H.C. Ultrasound as a means of detaching biofilms // *Biofouling.* – 1990. – V. 2. – P. 323–333.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абактал 107, 244
Авелокс 110, 161, 223
Авибактам 129, 130, 133
Азитромицин 119, 120, 127, 134, 185, 187–191, 215, 220, 222
Амикацин 37, 105, 108, 126, 159, 178, 197, 207, 234
Аминогликозид 102, 137, 178, 194, 198, 202, 208–210, 212, 224, 229, 230, 326
Аминопенициллин 79, 155
Амоксиклав 31, 79, 109, 223
Амоксициллин 77, 79, 125, 136, 155, 187, 188
Ампиокс 75, 178, 181, 185, 196, 200, 202, 208, 215, 225, 243
Амписид 79, 80
Ампициллин 30–37, 60, 62, 63, 71, 76, 77, 79, 99, 125, 155, 178, 185, 187, 188, 194, 196, 200, 202, 206, 207, 211–213, 215, 220, 222, 224–226, 229, 230, 234, 238, 242, 246
Амфолип 43
Амфотерицин В 43
Амфотерицин В-липидный комплекс 43
Анкотил 43
Аугментин 31, 79, 109, 223
Бактрим 161
Бензилпенициллин 28, 74, 125, 141, 154, 184, 187, 193, 194, 196, 200, 202, 212, 222, 224–226, 229, 230, 248, 250
Бисептол 63, 88, 122, 161, 183, 187, 198, 222
Брамитоб 105
Бруламицин 105
Ванкомицин 31, 35, 111–113, 126, 139, 157, 165, 178, 198, 200, 206, 211, 225, 226, 234, 243, 282
Варфарин 118
Вибрамицин 121
Вилимиксин 123
Вильпрофен 119
Вориконазол 43, 118, 183
Гентамицин 62, 76, 104, 126, 158, 185, 187, 190, 194, 200, 202, 206, 207, 211, 213, 215, 220, 222, 226, 229, 234, 238, 239, 242, 243, 246, 248, 250

- Далацин** 120
Далбаванцин 32, 129, 130
Даптомицин 49, 115, 126, 177
Джозамицин 119, 120, 187
Динабак 119
Диритромицин 119, 120
Дихлотиазид 137
Доксициклин 121, 161, 185, 194, 196, 249
Дорипенем 95, 97, 126, 132, 176
Дурацеф 83
- Заноцин** 107
Зефтера 94
Зинацеф 88
Зиннат 79, 88–90, 213
Зинфоро 94, 95
- Имипенем** 48, 68, 95, 97, 126, 132–134, 299
Инванз 95
- Канамицин** 104, 105, 137
Карбапенем 37, 50, 60, 68, 95, 100, 153, 156, 165, 174–176, 178, 198, 206, 209, 234, 243, 255
Карбенициллин 78, 75
Каспофунгин 43, 183
Кетоконазол 43, 178, 215
Кетоцеф 88
Кефзол 83
Клабак 222
Клавуланат 80, 93
Клавулановая кислота 31, 34, 78, 79, 99, 208
Кларитромицин 34, 62, 119, 187, 161, 185, 187, 194, 215, 220, 222
Клафоран 156, 237, 244, 249
Клацид 79, 119, 222, 223
Клиндамицин 41, 120, 178, 215, 216
Ко-амоксиклав 70–80, 99, 155, 174, 178, 185, 194, 196, 200, 202, 206–212, 215, 220, 222, 225, 229, 230, 234, 242, 246, 248, 250
- Ко-амоксиклав** 78, 93, 179, 187, 189, 200, 202, 206, 208, 229, 234, 238
Колестиин 121, 124, 127, 175
Котримоксолол 63, 122, 127, 161, 178, 185, 187, 200, 202, 215, 220, 222
Кубицин 116
- Латамоксеф** 41
Левомецетин 121
Леворин 42, 183, 199
Левофлоксацин 38, 100, 110, 132, 223
Лендацин 240, 241
Линезолид 49, 113, 115, 126, 177, 178, 198, 200, 206, 235
Линкозамиды 120
Линкомицин 120, 178, 185, 200, 202, 215, 220, 222, 225, 226, 230
- Макролид** 118, 127, 140, 161, 174, 178, 185, 188, 194, 196, 200, 202, 212, 213, 215, 217, 220, 222, 224, 226, 229, 230, 248, 250
Макропен 119
Максипим 94, 136, 157
Мандол 88
Меронем 80, 141, 153
Меропенем 95, 97, 126, 141, 176
Метациклин 121
Метициллин 30, 31, 48, 60, 61, 75, 176, 177, 295
Метграджил 247
Метронидазол 41, 42, 120, 178, 202, 206, 226, 230, 234, 238, 239, 246, 248, 250, 282
Мефоксин 88
Мидекамицин 119, 187, 189, 191
Микамин 183
Микафунгин 43
Миноциклин 38
Моксифлоксацин 106, 110, 132, 190, 223

- Мупироцин (мазь) 313
- Небцин** 105
- Нетилмицин 104, 105, 126, 137
- Нетромицин 105
- Низорал 43
- Нистатин 42, 183, 199
- Нитазоксанид 284
- 5-НОК 106
- Оксациллин** 30, 31, 60, 61, 71, 75, 98, 125, 150, 154, 178, 185, 196, 200, 202, 208, 211, 212, 215, 225, 226, 229, 243
- Оритавацин 32, 129, 130
- Офлоксацин 106, 107
- Пефлоксацин** 106, 107
- Пиперациллин 78, 80, 132, 216, 326, 328
- Плазомицин 132
- Полимиксин В 123
- Полимиксин Е 123
- Ристомицин** 118, 228, 327
- Рифаксимин 284
- Рифамицин 284
- Рифампицин 118, 228, 327
- Ровамицин 119
- Рокситромицин 119, 120, 187
- Роцефин 156, 240, 241, 244
- Рулид 119, 140
- Септрин** 161, 183, 187, 198, 222
- Спарфло 110
- Спарфлоксацин 110
- Спирамицин 119, 120, 187
- Стрептомицин 104, 105, 137
- Сульбактам 34, 37, 63, 78–80, 91, 125, 175
- Сульфаметоксазол 122
- Сумамед 47, 79, 119, 140, 174, 222, 223
- Супракс 92
- Таваник** 110, 161, 223
- Тазобактам 78, 80, 129, 130, 132, 216
- Тазоцин 80
- Таривид 107, 224
- Тедизолид 32, 114, 115, 129, 177, 178, 201
- Тейкопланин 112, 129
- Тейхопланин 327
- Телаванцин 116, 177
- Тетрациклин 116, 121, 127, 161, 248, 250
- Тигециклин 49, 116–118, 127, 175, 177, 282
- Тиснам 80, 88, 97, 153
- Тикарциллин 80
- Тиментин 80
- ТОБИ 105
- Тобрамицин 104–106, 137, 234
- Триметоприм 38
- Трифамокс 79, 80
- Трихопол 247
- Феноксиметилпенициллин** 74, 154
- Фидаксомицин 282, 284
- Финафлоксацин 131
- Флагил 247
- Флемоклав-солютаб 79
- 5-Флуцитозин 43
- Флуконазол 42, 43, 165, 178, 215, 234, 238, 239
- Фортум 85, 108
- Фосфомицин 124, 127, 175
- Фромелид 222
- Фторхинолон 106, 107, 110, 126, 138, 161, 178, 185, 187, 189, 194, 196, 200, 202, 206, 207, 209, 215, 220, 222, 224, 243, 250, 328, 330
- Фузидиевая кислота 120
- Фузидин 228
- Фунгизон 43
- Хлорамфеникол** 114, 122
- Хинолон 106, 275, 330

- Цедекс 92, 244
 Цеклор 79, 88, 90, 223
 Цепорин (снят с производства) 137
 Цефалпроксил 83, 109, 155, 213, 224
 Цефазолин 60, 63, 69, 75, 82, 83, 99, 155, 184, 185, 187, 189, 194, 211–213, 215, 220, 224, 225, 229, 241
 Цефаклор 88–90, 187, 195, 197, 212, 244
 Цефалексин 83, 84, 109, 155, 187, 212, 224, 225, 229
 Цефалоридин (снят с производства) 137
 Цефалоспорины I поколения 83, 126, 155, 178, 185, 196, 200, 202, 208, 215, 226, 243
 Цефамандол 88, 89, 136, 179
 Цефамезин 83
 Цефепим 37, 94, 126, 156, 178, 198
 Цефиксим 92
 Цефокситин 31, 41, 88
 Цефоперазон 84, 91, 136, 137, 239
 Цефоперазон/сульбактам 37, 63, 69, 80, 89
 Цефотаксим 84, 85, 91, 93, 94, 103, 156, 219, 234, 239
 Цефтазидим 35, 37, 83, 85, 91–94, 99, 108, 126, 130, 156, 178, 206, 209, 234
 Цефтаролин 32, 50, 94, 177
 Цефтибутен 92, 244
 Цефтобинпрол 50, 94, 132
 Цефтолозан 130
 Цефтриаксон 91, 92, 239
 Цефуроксим 88–90, 187
 Цефуроксим аксетил 88, 90, 197
 Циластатин 299
 Ципро 160
 Ципробай 107, 187
 Ципролет 61, 107, 109, 160, 187, 222, 244
 Ципрофлоксацин 37, 61, 63, 106–110, 126, 160, 178, 187, 197, 198, 200, 206, 209, 210, 213, 226, 230, 234, 242, 243
 Цифран 61, 107, 109, 160, 187, 222, 244
 Эравациклин 132
 Эритромицин 119, 120, 140, 164, 187
 Эртапенем 95, 126, 176
 Этакриновая кислота 137