

Вестник практического врача

№1, Том 2 (апрель 2012 г.)

Содержание

Свидетельство о регистрации
ПИ №77-11816 от 14 февраля
2002 г

Соучредители

Межрегиональная
общественная организация
«Альянс клинических
химиотерапевтов
и микробиологов»
Общество с ограниченной
ответственностью
«Центр по биотехнологии,
медицине и фармации»

Адрес редакции:

117105, г. Москва,
ул. Нагатинская За.
Тел./факс (495) 111-51-55,
234-98-92

Главный редактор
Рафальский В. В.
Ответственный секретарь —
Довгань Е. В.

Редакционная коллегия:

Авдеев С. Н.
Волков И. К.
Дворецкий Л. И.
Довгань Е. В.
Зайцев А. В.
Кира Е. Ф.
Рязанцев С. В.
Самсонов А. А.
Сидоренко С. В.
Соколовский Е. В.
Шевяков М. А.
Яковлев С. В.

- 2 Обращение Президента Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов профессора С. В. Яковлева

От редакции

- 3 Антимикробная терапия на перекрестке медицинских наук

Новости

Актуальное интервью

- 7 Интервью с президентом международного общества по изучению болезней, передающихся половым путем, Ангеликой Стари в рамках Первого Московского Форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики»

Оригинальные исследования

- 9 Организация многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования роли антибиотиков в оториноларингологии
Янов Ю. К., Накатис Я. А., Рязанцев С. В., Корнеев А. А.

Обзор литературы

- 14 Современные пероральные цефалоспорины в лечении инфекций мочевыводящих путей
Пушкарь Д. Ю., Зайцев А. В.

- 20 Анализ мировых данных по резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину
Успенский Ю. П., Барышникова Н. В., Суворов А. Н.

В помощь практическому врачу

- 28 Внебольничная пневмония у детей
Чучалин А. Г., Генпе Н. А., Мизерницкий Ю. Л., Розина Н. Н., Манеров Ф. К., Волков И. К.

- 33 Фрагмент главы 6 «Болезни органов дыхания» справочника «Педиатру на каждый день»
Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д.

Искусство в медицине

- 34 Загадка Леонардо да Винчи
Дворецкий Л. И.

Обращение Президента Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов профессора С. В. Яковлева



Дорогие читатели, коллеги!

Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» возобновляет выпуск научного журнала «Вестник практического врача», который в этом году отмечает свое 10-летие. Первый номер журнала вышел в 2002 году, и очень быстро журнал приобрел известность среди врачей общей практики благодаря представленным актуальным практическим материалам и удобной формой предоставления информации. Новая редакция Вестника практического врача планирует выпуск 4 номеров журнала в год.

Основная идея журнала связана с реализацией междисциплинарного подхода к решению проблем различных заболеваний, связанных как с диагностикой болезней, так и с лечением пациентов. В качестве типичного примера междисциплинарности в медицине являются инфекционные заболевания. Для успешного лечения пациента с инфекцией, особенно нозокомиальной, требуется эффективное взаимодействие и взаимопонимание врачей разных специальностей — клинициста (хирург, терапевт, акушер-гинеколог и др.), клинического фармаколога, реаниматолога,

микробиолога, инфекциониста, эпидемиолога.

Идея реализации междисциплинарного подхода к решению проблем инфекционных заболеваний послужила основным мотивом создания в 1999 году межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». Основной целью Альянса является объединение и координация научной, образовательной и клинической работы врачей разных медицинских специальностей в области лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Первым Президентом Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов был один из основоположников Российской школы антимикробной химиотерапии и клинической фармакологии профессор Яковлев Владимир Петрович, который возглавлял его в течение 13 лет.

К наиболее важным достижениям Альянса следует отнести разработку и реализацию различных образовательных проектов по рациональному применению антимикробных препаратов как в стационаре, так и в амбулаторной практике. В течение 12 лет Альянс провел более 300 школ и круглых столов в более чем 60 городах РФ. В течение 6 лет Альянс проводил в Москве постоянно действующую школу-клуб «Терапевт». С 1999 по 2006 г. Альянс совместно с кафедрой клинической фармакологии РГМУ провел 12 циклов специализированного обучения врачей в области антимикробной химиотерапии, было обучено около 400 курсантов.

Образовательная направленность работы Альянса объясняет интерес нашей организации к поддержке такого важного издания для клиницистов как «Вестник практического врача».

Правление Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов приглашает всех читателей журнала к активному и взаимовыгодному сотрудничеству.

*Президент Альянса клинических
химиотерапевтов и микробиологов
Профессор Яковлев С. В.*

Антимикробная терапия на перекрестке медицинских наук

Сложно выделить медицинскую дисциплину, так или иначе не взаимодействующую с другими специальностями. Однако в неформальном первенстве «самых междисциплинарных» наук одно из первых мест, без сомнения, заняла бы антимикробная терапия. Эта специальность занимает, в настоящее время, особое место в ряду медицинских наук. Если обратиться к истории, то сам факт возникновения этой специальности, как учения о клиническом использовании антимикробных препаратов, в начале 40-х годов прошлого столетия, был предопределен взаимодействием специалистов на перекрестке нескольких наук — микробиологии, фармакологии, биохимии, инфектологии, терапии и хирургии.

Научно-техническая революция 60–70-х годов XX века создала объективные предпосылки для последующего развития антимикробной терапии, как междисциплинарной науки. Последующие два десятилетия считают «золотым веком» антимикробной терапии. В 70–90-е годы XX столетия были исследованы и внедрены в клиническую практику большинство современных антимикробных препаратов — ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны, современные макролиды, оксазолидиноны, и другие. В настоящее время антимикробная химиотерапия так или иначе затрагивает множество областей медицинской науки: микробиологию, фармакологию, терапию, хирургию, генетику, биохимию, иммунологию, фармацию, биотехнологию, организацию здравоохранения, а также многие химические и технологические науки.

Во многом, логику современного развития антимикробной терапии предопределяет активное взаимодействие ученых на стыке специальностей, достаточно далеких от медицины. Это, прежде всего, ветеринария, животноводство, агрономия, пищевая микробиология, экология. Активно идет взаимопроникновение отдельных направлений антимикробной терапии во многие гуманитарные науки — этику, социологию, политику, менеджмент. Представители этих и других дисциплин

все чаще объединяются с учеными, работающими в области антимикробной химиотерапии для выработки новых, междисциплинарных подходов.

Необходимо отметить, что в настоящее время антимикробная терапия находится не только на перекрестке наук, но и образно выражаясь на перекрестке дорог, на перепутье. Такая ситуация определяется по крайней мере двумя ключевыми факторами.

Первый фактор — это, безусловно, проблема антибиотикорезистентности во всей ее многогранности. Отмечается рост устойчивости как среди грам(–), так и грам(+) бактерий, выделяемых от госпитализированных пациентов — *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*, *Staphylococcus aureus*. В частности, накапливается все больше данных о распространенности метициллинрезистентных *S. aureus* (MRSA), ванкомицинрезистентных *E. faecium* (VRE), фторхинолонрезистентных *P. aeruginosa*. Уже не вызывает удивления выделение из клинических образцов панрезистентных штаммов *Acinetobacter spp*, *P. aeruginosa*, карбапенемазрезистентных *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*.

Все более актуальной становится проблема антибиотикорезистентности и для внебольничных инфекций — достаточно упомянуть широкое распространение фторхинолонрезистентных гонококков, множественноустойчивых *M. tuberculosis*, макролидрезистентных пневмококков, внебольничных штаммов MRSA¹. Одному из аспектов проблемы антибиотикорезистентности посвящена обзорная статья Ю. П. Успенского и соавт. «Анализ мировых данных по резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину», опубликованная в настоящем номере Вестника. Публикация, на примере анализа устойчивости *H. pylori*, наглядно демонстрирует влияние динамики данных по антибиотикорезистентности на изменение тактики выбора антимикробной терапии.

Второй фактор — катастрофическое снижение количества новых антимикробных препаратов, предлагаемых фармацевтической индустрией. Несмотря на продолжающиеся попытки их раз-

работки и внедрения, только несколько новых антибиотиков были зарегистрированы в последнее десятилетие — дорипенем, тайгициклин, цефтоби-прол, фидаксомицин, микафунгин, даптомицин и телитромицин². В этой связи, особенно актуальными являются данные по мониторингу безопасности антимикробных препаратов. Анализ подобных данных, в ряде случаев, является причиной запрещения применения тех или иных антибиотиков, что особенно тревожно на фоне кризиса с внедрением новых препаратов. Так произошло с новым препаратом телитромицином, применение которого было ограничено в силу выявленных после начала продаж проблем с гепатотоксичностью.

Обсуждая междисциплинарный подход развития антимикробной химиотерапии, нельзя не упомянуть о сложившейся в последнее время практике коллективного принятия решений относительно применения антибиотиков на разных уровнях (отделение, ЛПУ, регион, страна). Примером практической реализации такого подхода является работа различных экспертных групп, результатом которой, как правило, являются национальные или международные рекомендации по использованию антимикробных препаратов, лечению или профилактике инфекций. Примером подобного междисциплинарного подхода может служить создание научно-практической программы «Внебольничная пневмония у детей:

распространенность, диагностика, лечение и профилактика», созданной при взаимодействии экспертов Российского респираторного общества, Федерации педиатров стран СНГ и Московского общества детских врачей, представляющих разные медицинские специальности. Основные положения данной программы публикуются в текущем номере Вестника.

Таким образом, уже на примере материалов текущего номера журнала, можно выделить основные точки пересечения разных специальностей в сфере антимикробной терапии. Редакционная коллегия выражает надежду на то, что Вестник практического врача, ориентируясь на концепцию междисциплинарного подхода, сможет предложить врачам разных специальностей актуальную и объективную информацию, прежде всего в сфере антимикробной терапии, а также возможность свободного обмена мнениями, изложения своих позиций, публикации результатов научных исследований.

Литература

1. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48 (1): 1–12.
2. Bush K, Pucci MJ. New antimicrobial agents on the horizon. *Biochem Pharmacol.* 2011.

Новости

Дерматовенерология и косметология — диалог науки и практики

11–12 октября 2011 года в Здании Правительства Москвы прошел Первый Московский Форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (<http://infomedfarmdialog.ru/files/dermatovener/2011/info.htm>), целью которого было информирование специалистов дерматовенерологической службы о современных методах диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем, внедрении новых медицинских технологий в клиническую практику. В форуме приняло участие около 900 человек, в том числе дерматологи Москвы, Московской области и других регионов России. В рамках Форума прошли 2 пленарных заседания, 8 научно-практических конференций, 14 сателлитных симпозиумов, 1 круглый стол и 1 мастер-класс, прозвучали доклады ведущих отечественных и зарубежных ученых, всего сделано более 100 докладов. Особое место в научной программе форума заняло обсуждение современных аспектов диагностики и терапии инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

В этой связи особенный интерес представляли сообщения зарубежных гостей конференции, одним из которых являлась госпожа Ангелика Стари (Angelika Stary), Президент Международного общества по изучению болезней, передающихся половым путем (The International Society for Sexually Transmitted Diseases Research (ISSTD)), экс-президент Всемирного Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI)). С интервью госпожи Ангелики Стари Вы можете ознакомиться на страницах 7–8.

Национальный консенсус по ведению пневмонии у детей

Пневмония является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, как среди взрослого населения, так и у детей. Несмотря на то, что под эгидой Российского респираторного общества и других авторитетных организаций в России регулярно выпускаются рекомендации по терапии пневмонии у взрослых, подобных руководств по диагностике и лечению пневмонии у детей в РФ крайне мало.

В 2011 году по инициативе Президента Российского респираторного общества, академика РАМН, профессора Александра Григорьевича Чучалина под эгидой Российского респираторного общества, Федерации педиатров стран СНГ и Московского общества детских врачей была издана в своем роде уникальная

научно-практическая программа «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика». Программа создана при активном участии ведущих специалистов пульмонологов и педиатров России и содержит данные об этиологии и диагностике пневмонии, также большое внимание уделяется выбору препаратов и немедикаментозным методам лечения пневмонии, отдельная глава посвящена методам профилактики возникновения пневмонии у детей. Для удобства читателей Программа содержит справочные данные по дозированию пероральных и парентеральных антимикробных препаратов, также полезными для врачей будут правила по получению мокроты и крови для культурального исследования.

С кратким обзором научно-практической программы «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» Вы можете ознакомиться в первом номере журнала на страницах 29–33.

Ренессанс цефиксима

Уменьшение количества новых антимикробных препаратов, внедряющихся в клиническую практику в последнее десятилетие, придает каждому новому событию в области антимикробной химиотерапии особую значимость. Примечательно, что в последние годы, разработка и внедрение новой инновационной лекарственной формы уже известного антибиотика нередко позволяет достичь эффекта, сравнимого с внедрением нового препарата.

Одним из ярких примеров подобного направления в совершенствовании антимикробной терапии, является появление на российском рынке перорального цефалоспорины III поколения — цефиксима, производимого по технологии Солютаб®. Данный антибиотик, производимый компанией Астеллас под торговым названием Цефорал® Солютаб, 1 декабря 2011 года отметил свой первый юбилей — 1 год присутствия на российском фармацевтическом рынке.

Инновационная форма Солютаб позволяет пациентам выбирать для себя наиболее удобный способ приема антибиотика — проглатывать, запивая водой, принимать в виде суспензии. Удобная лекарственная форма, наряду с возможностью принимать препарат один раз в сутки, позволяет сохранять высокую приверженность пациентов назначаемой терапии, что в свою очередь предопределяет высокую эффективность лечения в амбулаторных условиях. Следует также отметить хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности цефиксима, позволяющие применять его у беременных женщин и детей с массой тела от 25 кг.

Цефиксим сохраняет высокую активность в отношении возбудителей инфекций респираторного тракта, что позволяет использовать его для терапии заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами. Наряду с этим, цефиксим активно применяется для лечения инфекций мочевыводящих путей, и прежде всего цистита, где его эффективность по данным клинических исследований достигает 90–100%, при этом в России препарат сохраняет 100% активность в отношении уropатогенной кишечной палочки — основного возбудителя цистита. Нельзя также не отметить высокую активность цефиксима в отношении гонококков, что, вместе с хорошими фармакокинетическими характеристиками препарата, позволяет рассматривать его в качестве «золотого стандарта» при лечении гонореи. Таким образом, удобство приема, хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности делают Цефорал® Солютаб препаратом выбора для терапии различных инфекций у самого широкого круга пациентов.

В текущем номере журнала можно ознакомиться со статьей профессора Дмитрия Юрьевича Пушкаря и профессора Андрея Владимировича Зайцева (кафедра урологии МГМСУ, зав. кафедрой — профессор Д. Ю. Пушкарь).

Новое издание авторитетного справочника для врачей-педиатров

Профессия педиатра является одной из наиболее сложных и ответственных врачебных специальностей. Для того, чтобы быть профессионалом высокого класса, врачу требуется регулярно работать с большими объемами информации из самых разнообразных областей медицинской науки — от фармакологии до хирургии, в связи с этим неоценимую помощь в работе оказывают специализированные справочные издания.

Одним из наиболее известных и авторитетных специализированных изданий для врачей-педиатров в РФ является справочник профессора, заслуженного деятеля науки Владимира Кирилловича Таточенко «Педиатру на каждый день». В 2012 году из печати вышло уже седьмое издание справочника, что свидетельствует, с одной стороны, о его высокой популярности и востребованности среди специалистов, а с другой, о стремлении авторов к совершенствованию информации, представленной в издании. В частности, авторы, в соответствии с пожеланиями читателей, дополнили справочник шифрами МКБ-10 практически для всех болезней. В данное издание включены новый Календарь иммунопрофилактики России, новые рекомендации по реанимации новорожденных, статьи по периодическим лихорадкам, гемохроматозу, синдрому Бартера и ряд других.

Справочник содержит краткие данные об этиологии, клинике и методах лечения основных заболеваний детей. В издание включены новые рекомендации Союза педиатров России, международных и национальных обществ других стран, основанные на данных контролируемых клинических исследований,

наряду с этим, использован и опыт работы авторов в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

Справочник содержит данные о лекарственных средствах, по которым имеется объективная, доказательная информация. Для удобства работы со справочником приведены дозировки лекарственных средств и методики применения в детских возрастах по данным Регистра Лекарственных Средств России, в случаях их отсутствия в этих изданиях использовались материалы отечественных и зарубежных публикаций.

Редакция журнала считает целесообразным ознакомить своих читателей с фрагментом одной из глав справочника, посвященной лечению отитов и синуситов у детей (стр. 33). Данная информация будет интересной и полезной практическим врачам, а также позволит по достоинству оценить информационное наполнение и стиль изложения данного справочника.

Новые возможности терапии ВЗОМТ в России

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой одну из наиболее распространенных групп инфекционных заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. При этом ВЗОМТ сопровождаются рядом значимых для здоровья женщины отдаленных последствий, таких как бесплодие, внематочная беременность, хронические тазовые боли и рецидивы инфекции. Несмотря на большое число публикаций, посвященных изучению этиологии и особенностей диагностики ВЗОМТ у женщин, количество исследований, в которых бы изучалась эффективность антимикробной терапии ограничено, при этом существующие различия между подходами к выбору антимикробной терапии ВЗОМТ в России, странах Европы и США, обуславливают необходимость проведения исследований в РФ.

В настоящее время подведены промежуточные итоги многоцентровой наблюдательной программы, в которой в течение 2 лет участвуют ведущие акушерско-гинекологические клиники в 4 городах Российской Федерации (Волгоград, Москва, Новосибирск и Ярославль). В ходе реализации программы проводится оценка эффективности и безопасности комбинации амоксицилина/клавуланата (Флемоклав Солютаб®) и доксицилина (Юнидокс Солютаб®) при лечении ВЗОМТ легкой и средней степени тяжести негонококковой этиологии.

Реализация программы позволила установить структуру нозологий, наиболее распространенные формы ВЗОМТ. Предварительные результаты программы свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости изучаемой комбинированной терапии. Это дает основания для более активного использования предложенной комбинированной схемы в лечении нетяжелых ВЗОМТ в России.

С окончательными результатами наблюдательной программы Вы сможете ознакомиться в одном из следующих номеров журнала.

Интервью с президентом международного общества по изучению болезней, передающихся половым путем, Ангеликой Стари в рамках Первого Московского Форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики»

Рябов А.

Ангелика Стари — профессор, руководитель Центра по диагностике и лечению кожных и венерических болезней, Вена, Австрия; Председатель совета по инфекциям, передающимся половым путем, при Австрийском обществе дерматовенерологов; Экс-президент Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI); Президент Международного общества по исследованию болезней, передающихся половым путем (ISSTD); Автор Европейских рекомендаций по лечению хламидийной инфекции (2001 г., 2010 г.).

— Госпожа Стари, мы рады Вас приветствовать в Москве и хотели бы задать Вам вопросы, касающиеся инфекций, передающихся половым путем (ИППП). В течение продолжительного времени Вы были Президентом Всемирного Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (ЮСТИ*), и, работая в этом качестве, как никто другой представляете ситуацию, сложившуюся в мире с ИППП. На Ваш взгляд, какая из ИППП на сегодняшний день наиболее распространена?

— Прежде всего, позвольте мне выразить радость по поводу моего визита в Россию, и того, что в Вашей стране, при участии моего коллеги - профессора Михаила Александровича Гомберга, создано представительство ЮСТИ в России — «ЮСТИ РУ». А по поводу наиболее распространенной ИППП, то по данным, которыми мы сейчас располагаем, число случаев хламидийной инфекции (ХИ) во всем мире превышает 90 млн., что делает ее одной и наиболее распространенных ИППП. Необходимо отметить, что инфицированию ХИ наиболее подвержены молодые люди, при этом вероятность заражения *Chlamydia trachomatis* при сексуальном контакте может достигать 75%. Кроме того, заболевание имеет очень серьезные последствия, затрагивающие сексуальную и репродуктивную сферы, и может приводить к развитию патологии у новорожденных детей. На сегодняшний день ситуация с ХИ очень тревожная.

— Каковы особенности возбудителя и вызываемой им патологии?

— Инфицирование *C. trachomatis* приводит к развитию воспалительной реакции, проявляющейся в различных клинических формах: у женщин в форме гнойно-серозного цервицита, уретрита или проктита, у мужчин — уретрита и проктита. Перинатально приобретенные *C. trachomatis* могут персистировать в носоглотке, урогенитальном тракте, или прямой кишке до 2-х лет и более. Очевидным является то, что раннее выявление инфекции позволяет предот-

вратить не только ее дальнейшее распространение, передачу потомству, но и снизить риск развития тяжелых осложнений, нарушающих репродуктивную функцию. Вообще, клиническое и социальное значение ХИ заключается именно в развитии осложнений, ведь длительное бессимптомное течение создает благоприятные условия для распространения инфекции из нижних отделов урогенитального тракта на органы малого таза.

— По последним данным частота бессимптомного течения ХИ в последние годы заметно выросла и достигает уже 90% у женщин и 50% у мужчин, так ли это?

— Совершенно верно, но следует отметить, что одной из очевидных причин резкого увеличения количества бессимптомных случаев ХИ, особенно среди мужчин, является прогресс в области диагностики инфекции. Совершенствование методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) способствовало тому, что именно МАНК считаются основными методами выявления *C. trachomatis*. При этом МАНК обладают наибольшей аналитической чувствительностью, что позволяет добиться обнаружения даже минимальных количеств микроорганизмов в исследуемом материале, и как следствие, выявить максимальное число инфицированных лиц, включая тех, у которых инфекция протекает с низкой плотностью обсемененности возбудителем. Чувствительность МАНК настолько превышает показатели других методов обследования, что проверять результат выявления *C. trachomatis*, полученный с помощью одного из МАНК, можно только с помощью других методов МАНК, но, ни в коем случае не с помощью культурального метода, ИФА или ПИФ.

— Вы были автором европейских рекомендаций по ведению пациентов с ХИ. После первых Европейских рекомендаций, вышедших в 2001 году, прошло уже 9 лет. Скажите, пожалуйста, есть ли принципиальные изменения?

— Это время характеризуется главным образом совершенствованием диагностических технологий,

появлением в клинической практике новых антибактериальных препаратов. Мы стали располагать и большей информацией о возможностях действия антибиотиков на микроорганизм, влиянии на состояние здоровья детей, беременных, пациентов группы риска. Новые данные, соответствующие строгим принципам доказательной медицины, и нашли свое место в последних европейских рекомендациях, — наиболее полном современном документе, в котором подробно описаны и обоснованы все основные положения, касающиеся диагностики и лечения урогенитальной ХИ.

— Диагностировать ХИ возможно, а можно ли ее вылечить? Какие схемы и режимы антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза сегодня наиболее эффективны?

— Верно! Важно не просто диагностировать ХИ, но и сделать так, чтобы пациент эффективно лечился. Для лечения неосложненной урогенитальной ХИ в случае моноинфекции первую очередь рекомендуются азитромицин в дозе 1 г внутрь однократно или доксициклин в дозе 100 мг внутрь каждые 12 часов, в течение 7 суток или джозамицин в дозе 500–1000 мг внутрь каждые 12 часов, в течение 7 суток.

— Лечение пациентов с осложненными формами ХИ, как правило, более длительно и не всегда позволяет добиться желаемого результата?

— Хочу подчеркнуть, что не каждый случай ХИ заканчивается развитием тяжелых последствий, но с другой стороны прогностические маркеры развития осложненных форм заболевания, к сожалению, пока недостаточно хорошо изучены, к тому же значительная часть осложнений развивается на фоне длительного бессимптомного течения. В связи с этим, мировая практика ориентирована на выявление максимального числа инфицированных лиц, прежде всего на ранних сроках инфекции, и лечение всех пациентов

с установленной ХИ и их половых партнеров, вне зависимости от наличия и выраженности клинических проявлений. Терапия осложненных форм проводится с использованием азитромицина или доксициклина, но продолжительность лечения существенно увеличивается (не менее 14 дней). В качестве альтернативных средств рекомендуются эритромицин и джозамицин.

— Госпожа Стари, расскажите, пожалуйста, о принципах лечения ХИ у беременных.

— Так как у 20% беременных хламидии обнаруживаются в цервикальном канале, обследование и последующее лечение женщин абсолютно оправданно, тем более принимая во внимание потенциальное инфицирование плода, риск преждевременных родов. Именно благоприятное влияние лечения на исход беременности позволяет предложить скрининг и лечение всех беременных. При выборе препаратов для лечения важно учитывать их возможное побочное действие на развитие плода и исход беременности. В Австрии, в случае обнаружения ХИ мы проводим лечение в основном с использованием джозамицина. Собственно потому препарат и был включен в Европейские рекомендации** как надежное средство терапии для стран, где препарат зарегистрирован. Джозамицин имеет широкий спектр действия, включающий внутриклеточных возбудителей, хорошо переносится, побочные эффекты встречаются крайне редко. Специальные исследования, посвященные исследованию его эффективности у беременных с ХИ, показали, что более предпочтительными являются схемы терапии с использованием высоких доз (500 мг каждые 8 часов) и меньшей продолжительностью терапии (от 8 суток), причем проведенные контрольные исследования свидетельствовали о достижении полной эрадикации хламидий. Помимо ХИ, препарат рекомендован и для лечения токсоплазмоза в период беременности. Вообще, во многих европейских странах (Австрия, Италия, Португалия и др.) где зарегистрирован джозамицин, он показал себя безопасным и эффективным лекарственным средством.

* ЮСТИ — Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (*International Union against Sexually Transmitted Infections — IUSTI*), был создан в 1923 году (<http://www.iusti.org/>). На сегодняшний день ЮСТИ является одной из старейших и наиболее авторитетных международных организаций, занимающейся изучением и борьбой с ИППП. Под эгидой ЮСТИ регулярно проводятся международные конференции, выпускаются руководства по диагностике и терапии ИППП. В России создан филиал Всемирного ЮСТИ — «ЮСТИ РУ» (адрес в Интернете: <http://iusti.ru/>), зарегистрированный как «Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем», президентом «ЮСТИ РУ» является профессор М. А. Гомберг.

** Европейское руководство по терапии хламидийной инфекции 2010 года (на английском языке доступно по адресу: http://www.iusti.org/regions/Europe/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf).

Организация многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования роли антибиотиков в оториноларингологии

Д. м. н., проф. Янов Ю. К.¹, д. м. н., проф. Накатис Я. А.², д. м. н., проф. Рязанцев С. В.¹, д. м. н. Корнеев А. А.¹

1. ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

2. ФГУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова» ФМБА, Санкт-Петербург

Как известно, современные широкомасштабные клинические исследования лекарственных препаратов, проводимые при участии и под контролем профессиональных медицинских ассоциаций, позволяют получать новые научные знания, касающиеся клинической эпидемиологии исследуемых болезней и факторов, определяющих их течение. Традиционно, процесс разработки лекарственных препаратов разделяется на четыре последовательные фазы клинических исследований¹. Конечной фазой создания любого препарата являются пострегистрационные наблюдательные исследования, в которых собирается информация о применении препарата врачами в их повседневной клинической практике.

Это дает возможность судить о его эффективности и безопасности в условиях реальной клинической практики. В целом такие пострегистрационные исследования играют важную роль в оценке места того или иного препарата и могут решать задачи как компании производителя лекарственного препарата, так и научного сообщества. В последнем случае при проведении исследований разрабатывается расширенная программа и дополнительный перечень собираемой информации. Это позволяет получать сведения о распространенности заболеваний, закономерностях заболеваемости в различных возрастных группах больных, на разных территориях, оценивать гендерные различия и т. п.

Особенный интерес представляют пострегистрационные исследования антимикробных препаратов. Это связано с несколькими моментами. Во-первых, данная группа лекарственных средств может изменять свою активность с течением времени. Во-вторых, политика применения антимикробных препаратов может изменяться с течением времени, что диктует необходимость получения актуальных сведений об использовании антимикробных препаратов. В-третьих, существуют региональные особенности использования антимикробных препаратов, знание которых позволяет оптимизировать их применение.

В связи с вышесказанным, представляет большой практический интерес проведение крупного многоцентрового, международного наблюдательно-пострегистрационного исследования практики применения антимикробных препаратов в при ЛОР-инфекциях. Исследование АРИГАТО было сплани-

ровано для анализа эффективности и безопасности применения двух широко назначаемых в амбулаторной практике антибиотиков - амоксициллина/клавуланата (Флемоклав Солютаб®) и джозамицина (Вильпрафен® Солютаб). Флемоклав Солютаб® относится к антибиотикам широкого спектра действия, применяемым для лечения бактериальных инфекций в оториноларингологической практике и представляет собой комбинированный препарат, содержащий полусинтетический пенициллин и ингибитор β-лактамаз. Показаниями к назначению Флемоклава Солютаб в ЛОР-практике служили инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (в том числе средний отит, синусит, тонзиллит и фарингит). Вильпрафен® Солютаб — антибиотик группы макролидов, оказывает бактериостатическое действие, обусловленное ингибированием синтеза белка бактериями. Показаниями к назначению Вильпрафена Солютаб являлись острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов: фарингит, тонзиллит, паратонзиллит, средний отит, синусит и ларингит.

Таким образом, целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности терапии Флемоклавом Солютаб и Вильпрафеном Солютаб в ЛОР-практике.

Материалы и методы исследования

Исследование АРИГАТО проводилось с 2010 по 2011 гг. при координации Российского общества оториноларингологов в 105 городах Российской Федерации, а также в пяти городах на территории Республики Казахстан (Астана, Алма-Ата, Кустанай, Чимкент, Павлодаре). В ходе исследования, проходившего на всей территории России, было собрано более 120 тыс. регистрационных карт (РК), в которых указывались сведения о назначаемом препарате, клинической картине заболевания, показатели эффективности и безопасности препарата. Из республики Казахстан было получены карты 4 тыс. пациентов с оториноларингологическими заболеваниями.

Исследовались данные индивидуальных РК пациентов, зарегистрированных в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) в 105 городах

РФ семи федеральных округов: Дальневосточного (ДВО), Приволжского (ПрФО), Северо-Западного (СЗФО), Сибирского (СибФО), Уральского (УрФО), Центрального (ЦФО), Южного (ЮФО). Распределение всех регистрационных карт по федеральным округам представлено на рисунке (рис. 1).

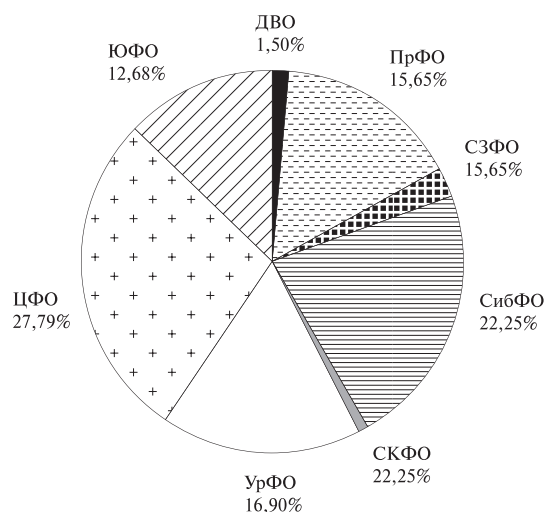


Рисунок 1. Распределение всех регистрационных карт по Федеральным округам РФ

Из всех регистрационных карт случайным образом была сформирована выборка в размере 10 000 карт, которая и послужила для достижения цели исследования. По программе оценки эффективности и безопасности препарата Флемоклав Солютаб® было заполнено 8000 карт, а по программе оценки эффективности и безопасности Вильпрафена Солютаб – 2000 карт.

Все диагнозы, представленные в РК, были обработаны и закодированы в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-10). У пациентов встречались: болезни органов дыхания (X класс МКБ-10), уха и сосцевидного отростка (VIII), кожи и подкожной клетчатки (XII), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (XIX) четырех классов МКБ-10. У одного пациента могло быть зарегистрировано несколько нозологических форм, при этом в исследовании традиционно считалось, что первая указанная в диагнозе нозологическая форма используется врачом в качестве основного заболевания. С учетом того, что для целей клинического анализа результатов исследования более приемлема клиническая классификация болезней принятая ЛОР-специалистами: болезни носа, болезни горла, болезни трахеи и бронхов, болезни уха и сосцевидного отростка, болезни кожи и подкожной клетчатки.

Для статистического анализа использовались кодированные сочетания в соответствии с разработанной схемой кодирования. В исследовании статистически обрабатывались медико-демографические показатели (возраст, пол) пациентов. Для статистической обработки результатов исследования использовались методы математической статистики. Точная оценка доверительного интервала для относительных частот

производилась по биномиальному распределению. Для разделения верхней и нижней границ 95%-ного доверительного интервала истинного среднего значения случайной величины использовался символ «÷», Для проверки статистических гипотез о различии относительных частот применялся метод визуального сравнения 95%-ных доверительных интервалов, для количественных признаков – параметрические и непараметрические критерии. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows².

Результаты исследования

I. Исследование безопасности и эффективности применения Флемоклава Солютаб

Наибольшее количество регистрационных карт по этому препарату поступило из ЛПУ, находящихся в городах ЦФО – 31,40%, СибФО – 27,02%, ЮФО – 18,39%, ПрФО – 15,46%, СЗФО – 4,00% и УрФО – 3,74%.

При анализе половой структуры пациентов выявлено, что количество пациентов женского и мужского пола, включенных в исследование, достоверно не отличалось – 50,9% (49,8÷52,0%) и 48,1% (47,0÷49,2%), соответственно ($P>0,05$). В возрастной категории <18 лет, доля мальчиков статистически значимо ($p<0,05$) превышала долю девочек – 53,4%, (51,7÷55,1%) и 46,5%, (44,8÷48,2%), соответственно. Напротив, среди пациентов трудоспособного возраста женский пол преобладал над мужским – 55,3% (53,8÷56,9%) и 44,6% (43,0÷46,1%), соответственно. Среди пациентов старших возрастных групп (≥60 лет) женщин также было больше, чем мужчин – 53,1% (48,4÷57,8%) против 46,8% (42,1÷51,5%).

Болезни органов дыхания (X класс МКБ-10) занимают от 51,8% до 75,9%, уха и сосцевидного отростка (VIII) – от 17,5% до 52,2%, кожи и подкожной клетчатки (XII) – от 0,3% до 6,3%, травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (XIX) – от 0 до 0,5% (рис.2). В целом статистически значимых различий в структуре исследуемой заболеваемости в разных федеральных округах не выявлено ($p>0,05$).

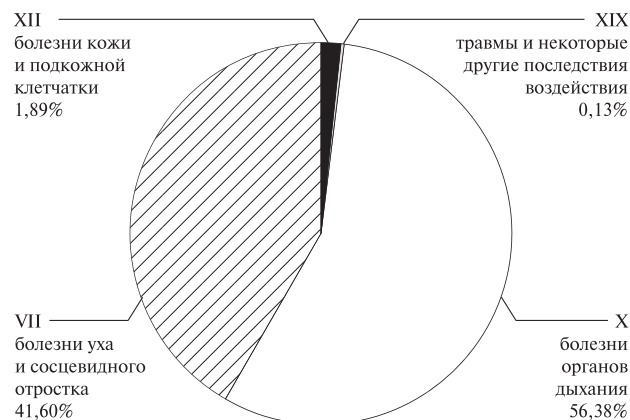


Рисунок 2. Структура заболеваний ЛОР-органов по данным РК

Согласно классификации МКБ-10 среди пациентов, участвующих в исследовании, наиболее часто встречались болезни органов дыхания — 56,9% (55,8÷58,0%), на втором месте — болезни уха и сосцевидного отростка — 42,0% (40,9÷43,1%) (табл.1). Двум названным классам по частоте значительно уступали болезни кожи и подкожной клетчатки — 1,9% (1,6÷2,2%), а также травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин — 0,14% (0,1÷0,3%), что отражено в таблице. У одного пациента одновременно могли встречаться несколько болезней разных классов МКБ-10.

Исходя из клинической классификации ЛОР-заболеваний у обследованных пациентов наиболее часто встречались болезни уха — 40,2% (39,1÷41,3%), несколько реже болезни носа — 37,9% (36,8÷38,9%) случаев. Болезни горла наблюдались у 10,7% (10,1÷11,4%), трахеи и бронхов — в 3,5% (3,1÷3,9%), кожи и подкожной клетчатки в 1,4% (1,2÷1,7%) обследованных пациентов. Сочетания болезней носа и горла встречались в 1,4% (1,2÷1,7%), носа и уха — в 1,1% (0,8÷1,3%) случаев. Остальные сочетания болезней встречались менее чем в 1% случаев каждое.

При распределении пациентов по возрасту наибольшее количество РК было зарегистрировано у пациентов от 0 до 10 лет — 30%. По мере увеличения возраста количество пациентов постепенно уменьшалось.

Структура нозологических форм по использованной клинической классификации в федеральных округах имеет незначительные отклонения. Анализ структуры заболеваемости между округами с использованием статистических коэффициентов Фридмана и Кендалла показал высокую степень согласованности структуры заболеваемости между федеральными округами — 0,79. Первые места в представленной структуре заняли болезни носа и уха — 31,0÷46,7% и 30,4÷43,9%, соответственно. На третьем и четвертом месте оказались болезни горла и кожи и подкожной клетчатки — 10,9÷23,5% и 1,9÷4,5%, соответственно.

Среди болезней носа, при которых назначался исследуемый препарат, наиболее часто встречаются синуситы — в 39,1% (38,1÷40,2%) случаев, причем в

подавляющем большинстве — верхнечелюстные (в 35,8% (34,8÷36,9%).

По характеру заболевания наиболее часто встречались острые формы болезни — 85,9% (85,1÷86,7%), обострения хронического ЛОР-заболевания — 12,2% (11,5÷13,0%), рецидивирующего заболевания — 1,75% (1,47÷2,08%) случаев. При заболеваниях носа (хронические синуситы) самая большая доля была у рецидивирующих заболеваний — в 2,48% случаев. Обострение хронического заболевания наблюдалось при болезни горла в 37,1% случаев, трахеи и бронхов — в 19,4%, меньше при сочетаниях болезни носа и горла (в 12,8%) и еще меньше — при заболеваниях носа (в 12,1%).

У пациентов, участвующих в исследовании наиболее часто встречалась средняя степень тяжести заболевания — 83,7% (82,8÷84,5%) случаев, далее шла легкая степень — 14,4% (13,6÷15,2%) и значительно меньше была представлена тяжелая форма — в 1,8% (1,5÷2,2%) случаев. При сочетанном заболевании носа и уха тяжелая форма течения встречалась в 4,1% случаев, несколько реже при заболеваниях кожи и подкожной клетчатки (в 3,9%), еще реже при заболеваниях горла — в 3,1% случаев.

Перед назначением исследуемого препарата антибиототики принимали 4,9% (4,4÷5,4%) пациентов. В качестве предшествующей исследованию антибиотикотерапии наиболее часто назначались макролиды — в 37,7% (32,9÷42,7%) случаев и пенициллины — в 35,4% (30,7÷40,4%). Фторхинолоны или хинолоны назначались в 12,5% (9,3÷16,1%) случаев, цефалоспорины — в 5,1% (3,1÷7,7%). Остальные группы антибиотиков назначались менее чем в 3% случаев. Статистически значимых расхождений в относительной частоте назначения отдельных групп антибиотиков при разных локализациях болезни не выявлено ($p>0,05$). Если антибиотики назначались, то наиболее часто ими были препараты фармакологических групп макролидов, пенициллинов или хинолонов/фторхинолонов. Длительность предшествующей антибиотикотерапии составляла в среднем $4,45\pm0,14$ суток.

Основная масса пациентов принимала Флемоклав Солютаб® от 4 до 10 суток (97,84%), доля остальных

Таблица 1. Встречаемость классов болезней МКБ-10 среди обследованных пациентов

Класс болезней по МКБ-10	Названия болезней	Встречаемость среди обследованных пациентов, %
X	Болезни органов дыхания	56,98 (55,88÷58,06)
VIII	Болезни уха и сосцевидного отростка	42,04 (40,95÷43,13)
XII	Болезни кожи и подкожной клетчатки	1,91 (1,62÷2,24)
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	0,14 (0,1÷0,3)

Таблица 2. Клиническая эффективность Флемоклава Солютаб при заболеваниях дыхательных путей различной локализации

Группа болезней	Клиническая эффективность				Всего
	Невозможно оценить	Отсутствие эффекта	Улучшение	Выздоровление	
Б-ни уха	0,44%	0,87%	9,08%	89,61%	100%
Б-ни носа	0,53%	1,42%	15,41%	82,65%	100%
Б-ни горла	1,16%	0,93%	39,37%	58,54%	100%
Б-ни трахеи и бронхов	0,00%	0,00%	21,28%	78,72%	100%

пациентов, принимавших исследуемый препарат, — в сумме менее 3%. Наибольшая длительность приема антибиотика наблюдалась при сочетаниях болезней носа и горла ($7,1 \pm 0,3$ суток). При изолированных заболеваниях наибольшая длительность приема наблюдалась при болезни горла ($7,0 \pm 0,1$ суток), меньшая — при болезни носа ($6,8 \pm 0,1$), при заболеваниях уха — $6,5 \pm 0,1$ суток, еще меньше при изолированных заболеваниях трахеи и бронхов ($6,2 \pm 0,2$).

Выявлено, что средняя продолжительность приема исследуемого препарата при заболеваниях носа, горла и их сочетаниях статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем при заболеваниях уха, трахеи и бронхов, а также кожи и подкожной клетчатки. По результатам однофакторного дисперсионного анализа выявлено, что нозологические формы и их сочетания оказывают влияние на длительность приема исследуемого препарата и их средние значения имеют статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В 82,9% ($82,1 \div 83,7\%$) случаев использования препарата наблюдалось выздоровление, в 15,3% ($14,6 \div 16,2\%$) — улучшение клинической картины. Эффект выздоровления отсутствовал в 1,1% ($0,8 \div 1,3\%$) случаев, при этом в 0,4% ($0,2 \div 0,5\%$) клиническую эффективность невозможно было оценить. Среди пациентов с заболеваниями горла выздоровление наблюдалось в 58,5% случаев, с болезнями уха — в 89,6%, с болезнями носа — 82,6% (табл. 2).

Очень хорошая переносимость препарата отмечалась в 66,5% ($65,5 \div 67,6\%$) случаев, удовлетворительная — в 32,1% ($31,0 \div 33,1\%$), плохая — менее чем в 1% случаев, что в интервальном выражении составило 0,6% ($0,4 \div 0,7\%$).

У большинства обследованных пациентов в 66,4% ($65,3 \div 67,4\%$) случаев полное разрешение симптомов заболевания наблюдалось на пятые-седьмые сутки, из них большинство отмечало полное разрешение клинической картины на седьмые сутки. Максимальный срок разрешения симптомов (17 суток) отмечался в одном случае у больного с острым гнойным верхнечелюстным синуситом, осложненным двусторонним туботитом. В целом для всех заболеваний средний срок разрешения клинической картины составляет $5,9 \pm 0,1$ суток. На рисунке 3 представлен средний срок разрешения клинической картины при разных ЛОР-заболеваниях.

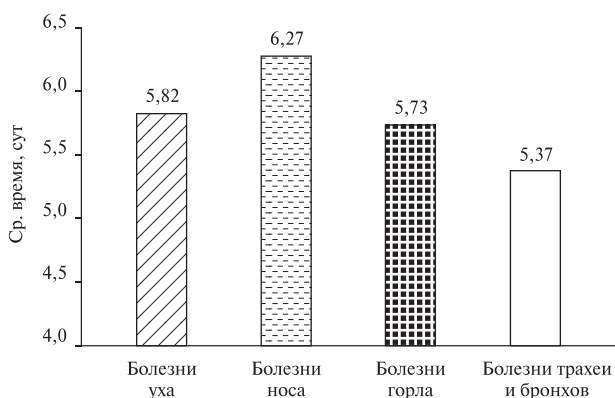


Рисунок 3. Средний срок разрешения клинической картины при заболеваниях дыхательных путей различной локализации

Степень тяжести основного заболевания оказала влияние на назначение дополнительной антибиотикотерапии. Доля пациентов с тяжелой формой заболевания, которым назначалась дополнительная антибиотикотерапия, — 16,0% ($10,2 \div 23,4\%$) — статистически значимо больше ($p < 0,05$) доли пациентов как с легкой — 4,0% ($2,9 \div 5,4\%$), так и со средней формой — 4,7% ($4,2 \div 5,3\%$). Между легкой и средней степенью тяжести статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Как выяснилось, переносимость исследуемого антибиотика также статистически связана с назначением дополнительной антибиотикотерапии. Среди пациентов с плохой переносимостью основного препарата дополнительная антибиотикотерапия назначалась в 42,5% ($28,2 \div 57,8\%$) случаев, с удовлетворительной — в 6,2% ($5,3 \div 7,2\%$), с очень хорошей — в 3,9% ($3,4 \div 4,5\%$). Между всеми долями пациентов с разной переносимостью основного препарата, которым назначалась дополнительная антибиотикотерапия, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Клиническая эффективность, как и переносимость основного антибиотика, также была статистически связана с дополнительной антибиотикотерапией. При отсутствии эффекта от терапии основным препаратом дополнительная терапия назначалась в 83,9% ($74,4 \div 90,9\%$) случаев, при улучшении — в 8,2% ($6,7 \div 9,8\%$) и при выздоровлении — в 3,3% ($2,9 \div 3,8\%$). Между долями всех перечисленных клинических эффектов наблюдались статистически значимые различия ($p < 0,05$).

II. Исследование безопасности и эффективности Вильпрафен® Солютаб

Структура нозологических форм использованной клинической классификации в федеральных округах мало отличается друг от друга. Расчеты с помощью коэффициентов Фридмана и Кендалла показали высокую степень согласованности структуры заболеваемости между федеральными округами. В представленной структуре болезни горла составляют от 57,7 до 100%, носа — от 0 до 24,5%. На третьем месте болезни уха (от 0 до 16,3%) и на последнем — трахеи и бронхов (от 0 до 4,52%).

По характеру заболевания наиболее часто встречались острая форма болезни (в 73,9% ($71,9 \div 75,9\%$) случаев), обострение хронического заболевания наблюдалось в 20,7% ($19,0 \div 22,6\%$) и только в 5,25% ($4,30 \div 6,33\%$) — рецидивирующее заболевание. Характер «обострение хронического» наблюдался для заболеваний горла в 26,1% случаях, трахеи и бронхов — в 19,4%. Рецидивирующее заболевание наиболее часто наблюдалось у пациентов с болезнью уха — в 6,1% случаев.

У всех исследуемых больных средняя степень тяжести заболевания встречалась наиболее часто (в 85,9% ($84,2 \div 87,5\%$) случаев), легкая — в 11,1% ($9,6 \div 12,6\%$) случаев и значительно меньше тяжелая степень (в 2,9% ($2,2 \div 3,8\%$) случаев). Наибольшая доля тяжелых

заболеваний наблюдалась при заболеваниях горла, осложненных лимфаденитом (в 25% случаев), и наиболее часто — при заболеваниях трахеи и бронхов (в 4%).

Перед назначением исследуемого препарата 8,2% (7,1÷9,5%) пациентов принимали антибиотики. В качестве предшествующей исследованию антибиотикотерапии наиболее часто назначались пенициллины — в 55,9% (47,8–63,7%) случаев, макролиды — в 23,6% (17,2÷30,9%), цефалоспорины — в 11,1% (6,7÷17,1%). При статистическом анализе с помощью критерия хи-квадрат Пирсона статистически значимых расхождений относительных частот назначения антибиотиков отдельных фармакологических групп при разных локализациях болезни не выявлено ($p>0,05$). Если антибиотики назначались, то наиболее часто ими были препараты групп макролидов, пенициллинов или хинолонов/фторхинолонов. Длительность предшествующей антибиотикотерапии составляла в среднем $5,0\pm0,3$ суток.

Основная масса пациентов принимала препарат от четырех до десяти суток — в 95,7% (94,7÷96,5%) зарегистрированных случаев. Доля остальных пациентов, принимавших исследуемый препарат, в сумме менее 5%. Наибольшие значения средней длительности приема Вильпрафена® Солютэб наблюдались при заболеваниях горла — $7,9\pm0,1$ суток. Выявлено, что средняя продолжительность приема исследуемого препарата при этом заболевании статистически значимо ($p<0,05$) больше, чем при других зарегистрированных заболеваниях.

Как показали результаты однофакторного дисперсионного анализа, разные нозологические формы оказывают влияние на длительность приема исследуемого препарата, а средние значения длительности приема препарата при разных болезнях имеют статистически значимые различия ($p<0,05$). В процессе лечения исследуемым препаратом в 81,4% (79,7÷83,1%) случаев наблюдалось выздоровление, в 17,4% (15,8÷19,2%) — улучшение клинической картины, отсутствие эффекта — в 0,2% (0,08÷0,58%), при этом в 0,8% (0,4÷1,3%) случаев клиническую эффективность невозможно было оценить. Выздоровление наблюдалось среди пациентов с болезнями горла в 79,8% случаев, уха — в 87,4% и носа — в 81,1% случаев.

Очень хорошая переносимость препарата отмечалась в 66,9% (64,8÷69,1%) случаев, удовлетворительная — в 30,9% (28,8÷32,9%), плохая — в 1,2% (0,8÷1,8%). Как показало исследование, статистически значимых различий в переносимости при разных способах приема препарата не обнаружено ($p>0,05$).

У большинства пациентов — 94,6% (93,5÷95,6%) полное разрешение симптомов заболевания наблюдалось на третьи — десятые сутки. Если рассматривать отдельные дни, наиболее часто полное разрешение симптомов наблюдалось на пятое (в 21,9% (20,1÷23,8%) случаев) и седьмые сутки — в 20,0% (18,2÷21,8%). В среднем для всех заболеваний средний срок разрешения клинической картины составляет $6,3\pm0,1$ суток.

Как и в случае с Флемоклавом, степень тяжести

основного заболевания оказала влияние на назначение дополнительной антибиотикотерапии. Доля пациентов, которым были назначены вторые (дополнительные) антибиотики, составила 1,5% (1,0÷2,3%) от числа пациентов со средней тяжестью заболевания и 2,5% (0,8÷5,7%) от числа пациентов с легкой степенью тяжести заболевания. Статистически значимых различий между частотой назначения дополнительной антибиотикотерапии в группах пациентов с разной степенью тяжести заболевания не обнаружено ($p>0,05$).

Среди пациентов с плохой переносимостью основного препарата дополнительная антибиотикотерапия назначалась в 8,0% (0,9÷26,0%) случаев, с удовлетворительной — в 2,4% (1,3÷3,9%) и с очень хорошей — в 1,1% (0,6÷1,8%). Между всеми долями пациентов с разной переносимостью основного препарата, которым назначалась дополнительная антибиотикотерапия, статистически значимых различий не обнаружено ($p>0,05$).

Заключение

Как показало исследование, широкая распространенность инфекционных заболеваний в ЛОР-практике ставит проблемы антибиотикотерапии на одно из первых мест в системе медикаментозного лечения. Состояние организма человека (иммунный статус, возраст, сопутствующие заболевания), разнообразие возбудителей заболеваний, их различная чувствительность и резистентность к лекарственным препаратам, делает выбор антибиотикотерапии достаточно трудным. Таким образом, результаты исследования АРИГАТО позволяют сделать вывод о том, что препараты Флемоксин Солютэб® и Вильпрафен® Солютэб обладают высокой эффективностью и отличной переносимостью при лечении заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов в амбулаторной практике.

Литература

1. Планировании проведение клинических исследований / Под ред. Ю. Б. Белоусова. М.: Изд-во Общества клинических исследователей, 2000. 584 с.
2. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

Современные пероральные цефалоспорины в лечении инфекций мочевыводящих путей

Пушкарь Д. Ю., Зайцев А. В.

Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета (зав. кафедрой — проф. Пушкарь Д. Ю.)

Согласно данным National Hospital Ambulatory Medical Care Survey в амбулаторной практике США ежегодно регистрируется более 7 млн. случаев инфекции мочевыводящих путей (ИМП), из них более 2 млн. обусловлены циститом. Ежегодно, до 100 000 пациентов с ИМП госпитализируются, преимущественно по поводу пиелонефрита¹. Известно, что амбулаторные обращения по поводу ИМП более характерны для женской популяции, у 50% взрослых женщин имеется риск развития ИМП в течение жизни. Около 15% всех назначений антибиотиков в амбулаторной практике в США связаны с ИМП¹.

В Великобритании в течение года около 2,5 млн. женщин отмечают эпизоды расстройств мочеиспускания, из них у 100 тыс. диагностируется рецидивирующая ИМП². ИМП нередко наблюдается у молодых женщин в возрасте от 18 до 29 лет. В течение следующих 6–12 месяцев после первого эпизода ИМП у 25–50% из них развивается рецидив неосложненной ИМП.

Существуют различные виды классификации ИМП в зависимости от патогенетических механизмов, локализации процесса и других факторов, например, сопутствующих заболеваний. В настоящее время ИМП принято подразделять на неосложненную и осложненную.

- Неосложненная ИМП (НИМП) выявляется чаще у женщин с анатомически и функционально нормальными мочевыводящими путями.
- Осложненная ИМП (ОИМП) развивается на фоне нарушения уродинамики по обструктивному типу — при камнях различной локализации, стриктурах верхних мочевыводящих путей, инфравезикальной обструкции, а также у детей и лиц, перенесших различные медицинские манипуляции, что делает более трудными диагностику и лечение. Тяжелые формы ИМП требуют госпитализации и стационарного лечения.

В исследовании СОНАР (2005–2006 гг.) проанализированы данные о распространенности неосложненной ИМП в Российской Федерации, Республике Беларусь, Казахстане и Кыргызстане. Полученные результаты, свидетельствовали о том, что в возрасте 18–20 лет около 20% женщин имели в анамнезе, по крайней мере, один эпизод ИМП, а в более старших возрастных группах отмечен рост заболеваемости³.

Наиболее частым клиническим проявлением

НИМП, сопровождающимся расстройствами мочеиспускания и тазовыми болями, является цистит. Выраженность клинических проявлений заболевания зависит от типа уропатогенов, их вирулентности и резистентности к антимикробным агентам, а также, в известной степени, от общего состояния организма. Патогенез не всегда бывает достаточно ясен, многообразие специфических факторов, в том числе особенности взаимодействия между организмом пациента и внедрившимися микроорганизмами, определяет прогресс заболевания. Клинический опыт свидетельствует, что даже часто рецидивирующая неосложненная инфекция нижних мочевыводящих путей не всегда представляет угрозу для функции почек. Вместе с тем хорошо известен механизм «рефлюкс-пиелонефрита», развивающегося в отдельных случаях на фоне острого цистита. Адекватная и своевременно начатая антимикробная терапия у больных циститом не только приводит к более быстрому регрессу симптомов заболевания, но и является мерой профилактики поражения верхних мочевыводящих путей.

Рост резистентности основных уропатогенов ко многим антимикробным препаратам, как и имеющиеся недостатки «ультракоротких» режимов антибактериальной терапии (высокая склонность к рецидивам), постоянно вызывает дискуссии о выборе эффективного метода лечения ИМП. Согласно существующим в настоящее время рекомендациям по лечению инфекционных заболеваний, главным образом тяжелых, возбудитель должен быть идентифицирован и профиль его чувствительности к антибиотикам определен до начала терапии. При лечении больных с острыми клиническими проявлениями ИМП в большинстве случаев получение своевременных данных о профиле чувствительности уропатогенов не всегда возможно и нецелесообразно с экономической точки зрения. Поэтому, первоочередной задачей является мониторинг резистентности и, на этой основе, создание и актуализация терапевтических рекомендаций.

Характеризуя антибактериальные препараты, которые могут использоваться в эмпирической терапии и профилактике ИМП, очевидно, что спектр их антимикробной активности должен соответствовать спектру основных возбудителей ИМП. Наиболее низкий уровень резистентности уропатогенов наблюдается в странах северной Европы и Австрии, а наиболее высокий — в Португалии и Испании. Последнее между-

народное эпидемиологическое исследование при неосложненном цистите у женщин (ARESC) было проведено в 9 странах Европы (включая Россию) и Бразилии⁴. В ходе этого исследования определялась чувствительность уропатогенов к девяти пероральным антибиотикам на основании требований Института Клинических и Лабораторных Стандартов (CLSI). Согласно полученным данным основным уропатогеном являлась *Escherichia coli* (74,6%), далее *Enterococcus faecalis* (4,0%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) и *Proteus mirabilis* (3,5%). Таким образом, на долю представителей семейства *Enterobacteriaceae* приходится подавляющее большинство случаев ИМП.

Для антибактериальной терапии НИМП используются различные классы препаратов. На протяжении многих лет более 20 цефалоспориновых антибиотиков успешно применяются для лечения самого широкого круга как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций. Согласно данным исследования, проведенного в 2008 году Европейской Ассоциацией урологов, при проведении антимикробного лечения пациентов с нозокомиальной ИМП, 32,5% урологов отдают предпочтение фторхинолонам, 32,3% — цефалоспориновым (19,2% применяют цефалоспорины III поколения), 12,3% — аминогликозидам и 9,5% специалистов применяют карбапенемы⁵. Отличительной чертой цефалоспоринов 3-го поколения является высокая активность в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивости к действию β -лактамаз некоторых бактерий, длительный период полувыведения, что позволяет назначать данные препараты 1–2 раза в сутки. В условиях роста резистентности уропатогенов к фторхинолонам и ко-тримоксазолу, цефалоспорины III поколения могут сохранить свою роль в лечении НИМП у амбулаторных больных, когда вероятность инфицирования мочевыводящих путей штаммами, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра действия, является невысокой. В отличие от таких антибиотиков, как фторхинолоны и ко-тримоксазол, цефалоспорины можно применять у детей и беременных женщин. Одним из наиболее изученных цефалоспоринов III поколения для перорального приема является цефиксим, зарегистрированный в России под торговым названием «Цефорал Солютаб®» (Астеллас Фарма Юроп Б. В., Нидерланды).

Фармакокинетика и фармакодинамика цефиксима

Цефиксим является полусинтетическим цефалоспорином III поколения для перорального применения, представляет собой [6R-[6-альфа, 7-бета(Z)]]-7-[[[2-Амино-4-тиазолил] [(карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-этил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновую кислоту. Препарат имеет замещающую гидроксимино-аминотиазоловую боковую цепь в 7-й позиции. Это обеспечивает, по сравнению с представителями I–II поколений, высокую стабильность к β -лактамазам широкого спектра действия. Дополнительно введенная метоксиимино-группа еще

больше повышает устойчивость к β -лактамазам грамотрицательных бактерий.

Цефиксим проявляет высокую активность в отношении: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, *Providencia rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*. Не действует на: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Препарат обладает высокой биодоступностью, которая составляет 40–52%. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность и фармакокинетику препарата^{6,7}. Также было выявлено, что одновременный прием цефиксима с антацидами не оказывает значимого влияния на такие фармакокинетические параметры как пиковая концентрация препарата в плазме (C_{max}) или площадь под фармакокинетической кривой (ПФК)^{8,9}.

После приема препарата в дозе 400 мг, C_{max} цефиксима в сыворотке достигается между 3 и 5 часом, медиана времени достижения пиковой концентрации (T_{max}) составляет 4 ч. Пиковые концентрации в тканях достигаются позднее, чем в сыворотке, T_{max} для тканей составляет 6,7 ч¹⁰.

В среднем, около 20% цефиксима выводится в неизменном виде почками в течение 24 часов при пероральном приеме препарата в дозе 200 мг, при внутривенном введении 200 мг цефиксима в течение 24 часов с мочой выводится в неизменном виде 40,8% препарата. Аналогичный показатель при приеме внутрь составляет 21% для препарата, принятого в виде суспензии; 18% при приеме препарата в капсулах¹⁰.

Цефиксим создает высокие концентрации во многих органах и тканях. В моче цефиксим создает высокие концентрации, во много раз превышающие МПК большинства микроорганизмов, вызывающих ИМП. Изучено содержание цефиксима в моче при приеме препарата по 200 мг 2 р/с и 400 мг 1 р/с в течение 15 дней. На 15 день, через 2–4 часа после приема последней дозы препарата, концентрация цефиксима в моче составила 29 мг/л при приеме в дозе 200 мг 2 р/с и 43 мг/л — при приеме в дозе 400 мг 1 р/с¹¹. Наряду с другими представителями β -лактамов, цефиксим обладает бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки бактерий, каркас которой составляют пептидогликаны. Активность препарата обусловлена высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) 3, 1a и 1b. Сродство в отношении ПСБ-1b объясняет высокую антимикробную активность цефиксима, сходную с другими пероральными цефалоспориновыми — цефаклором и цефалексином. Отсутствие же активности цефиксима в отношении *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков может быть объяснено низким сродством цефиксима к ПСБ-2^{12–14}.

Клиническая эффективность цефиксима при ИМП

Неосложненные ИМП. Большая часть клинических исследований цефиксима при неосложненных ИМП проводилась преимущественно у пациентов с острым циститом, так как эта нозология является доминирующей в структуре внебольничных НИМП. Наиболее

часто для лечения данного заболевания использовали цефиксим в дозе 100 мг 2 р/с, в течение 3–7 дней.

В исследовании японских ученых, включавшем 35 женщин с острым неосложненным циститом, цефиксим назначали по 100 мг 2 р/с, в среднем в течение 3,9 дней. Клиническая эффективность и эрадикация возбудителя наблюдалась в 100% случаев¹⁵.

Большой интерес представляют данные сравнительных рандомизированных исследований. Так, в Германии было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности однократного приема цефиксима, офлоксацина, ко-тримоксазола или плацебо в лечении НИМП. В исследовании участвовали 80 женщин в возрасте от 18 до 35 лет с НИМП. Пациентки случайным образом были распределены в одну из групп: принимавших однократно цефиксим в дозе 400 мг, офлоксацин 200 мг, ко-тримоксазол 160/800 мг или плацебо, эффективность проводимой терапии оценивали через 14–17 дней. Терапия считалась эффективной при отсутствии бактериурии и клинической симптоматики. В данном исследовании было показано, что терапия цефиксимом эффективна в 89,4% случаев, офлоксацином в 89,4%, ко-тримоксазолом в 84,2% и плацебо в 26,3%¹⁶.

Эффективность терапии НИМП цефиксимом и ко-тримоксазолом изучали в двойном слепом исследовании, в которое было включено 528 пациентов, которые случайным образом разделены на 3 группы: принимавшие цефиксим по 400 мг 1 р/с, по 200 мг 2 р/с и ко-тримоксазол (триметоприм 160 мг + сульфаметоксазол 800 мг) по 1 таблетке 2 р/с. Через 5–9 недель проводилась клиническая и микробиологическая оценка терапии. Исследование продемонстрировало равноценную микробиологическую эффективность препаратов во всех группах: прием цефиксима по 400 мг был эффективен в 100% случаев, по 200 мг – 97%, а ко-тримоксазол – у 98% пациентов¹⁷.

Североамериканскими учеными было проведено многоцентровое исследование, выполненное для сравнения эффективности цефиксима и амоксициллина у 565 взрослых пациентов с неосложненными ИМП. Случайным образом пациенты были разделены на 2 группы: пациенты из первой группы (n=279) принимали цефиксим по 400 мг 1 р/с в течение 10 дней, а пациенты из второй группы (n=286) принимали амоксициллин в дозе 250 мг 3 р/с на протяжении 10 дней. Эффективность терапии оценивали через 7 дней по-

сле окончания лечения. Клиническая эффективность цефиксима составила 90%, а амоксициллина 83%, эрадикация уропатогенов наблюдалась у 92% пациентов, лечившихся цефиксимом, и у 84% пациентов, принимавших амоксициллин¹⁸.

На базе двух центров (МЛПУ поликлиника №3 г. Смоленск и ОГУЗ Калужская областная больница, г. Калуга) проведено сравнительное открытое проспективное рандомизированное исследование эффективности применения цефиксима и ципрофлоксацина в лечении больных острым циститом¹⁹. Всего в исследование было включено 104 пациента, из них 49 рандомизированы в группу 1 (терапия цефиксимом), 55 – в группу 2 (терапия ципрофлоксацином). Средний возраст пациентов составил 33,2±11,5 лет. Возникновение клинической картины острого цистита, в среднем, отмечалось за 3,1±1,9 дней до обращения за медицинской помощью. Наличие фоновой патологии у пациентов было зафиксировано в 4,1% случаев, при этом все женщины с наличием фоновой патологии получали цефиксим (группа 1).

В рамках исследования проводился промежуточный статистический анализ сравнительной бактериологической эффективности изучаемых режимов терапии после достижения популяции включенных пациентов в количестве 42 человек. В ходе этого анализа установлена достоверно более низкая бактериологическая эффективность ципрофлоксацина 250 мг 2 раза в сутки по сравнению с таковой цефиксима 400 мг 1 раз в сутки. Частота эрадикации составила, соответственно, 55,6% и 100% в группах пациентов, получавших ципрофлоксацин и цефиксим, различия были статистически достоверны (p<0,05). Основные параметры эффективности и безопасности сравниваемых препаратов представлены в табл. 1.

Клиническое выздоровление (полное исчезновение всех симптомов), не являющееся основным маркером эффективности препарата при ИМП, наблюдалось у 55,1% пациентов из группы 1 (цефиксим 400 мг) и у 37,3% пациентов группы 2 (ципрофлоксацин 250–500 мг), а улучшение – в 75,5% и 58,1%, соответственно. Разница не была статистически достоверной (p=0,08). Эрадикация возбудителя (элиминация возбудителя, выделенного на визите 1, при проведении исследования на визите 2, при условии отсутствия других клинически значимых возбудителей) отмечалась у 95,9% пациентов группы 1 и 66% пациентов группы 2 (разница статистически достоверна,

Таблица 1. Клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима в дозе 400 мг 1 раз в сутки и ципрофлоксацина в дозе 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней у пациентов с острым неосложненным циститом

Критерий эффективности	Группа терапии				p
	Группа 1 (цефиксим)		Группа 2 (ципрофлоксацин)		
	n/N	%	n/N	%	
Клинические					
Выздоровление	27/49	55,1	20/53	37,3	0,08
Улучшение	37/49	75,5	31/53	58,1	0,96
Частота развития НЛР	2/49	4,1	11/55	20	0,02
Микробиологические					
Эрадикация	47/49	95,9	35/53	66	0,0002
Стойкий бактериологический ответ	39/39	100	25/25	100	

$p=0,0002$). В результате установлено, что клиническая эффективность обоих режимов терапии ОНЦ была ниже микробиологической. Авторы справедливо отмечают, что клиническая эффективность нередко «отстает» от микробиологической. Несмотря на эрадикацию уропатогена воспалительные явления в тканях мочевого пузыря некоторое время сохраняются, поэтому этот показатель является более субъективным. В настоящее время эрадикация уропатогенов является наиболее объективным методом контроля эффективности антимикробной терапии ИМП. В данном исследовании был использован наиболее применяемый урологами в РФ генерик ципрофлоксацина. Нельзя исключить, что эффективность оригинального ципрофлоксацина или воспроизведенных форм от других производителей может отличаться.

Осложненная ИМП. Под ОИМП подразумевают инфекцию, возникающую на фоне структурных или функциональных нарушений мочевыводящих путей, или на фоне сопутствующих заболеваний, влияющих на защитные механизмы макроорганизма и повышающих риск развития реинфекции, рецидива или неэффективности лечения. Нозокомиальная ИМП, а также ИМП, вызванная резистентными штаммами микроорганизмов, относятся к осложненной. К микробиологическим особенностям осложненных ИМП относятся более широкий этиологический спектр, снижение роли *E. coli*, более высокая частота выделения резистентных бактерий, чем при неосложненных ИМП. К клиническим особенностям осложненных ИМП относят склонность к рецидивированию, более низкая эффективность антимикробной терапии.

Цефиксим исследовали у пациентов с относительно нетяжелыми формами ОИМП — хроническим осложненным циститом и хроническим осложненным пиелонефритом. В основном для терапии данных ИМП использовали цефиксим в дозе 200 мг 2 р/с, у небольшой части пациентов использовали дозу 400 мг 1 р/с. В целом, клинический опыт исследования цефиксима у пациентов с ОИМП меньше, чем при неосложненных.

В серии исследований было установлено, что микробиологическая эффективность цефиксима при терапии ОИМП составляла не менее 69%^{20–24}.

Основные уропатогены, вызывавшие инфекции мочевого тракта, принадлежали семейству *Enterobacteriaceae*, доминировала *E. coli*, которая элиминировалась во время лечения у 155 из 223 (69,5%) пациентов. В исследовании с участием 79 пациенток с осложненными ИМП, принимавших по 100 мг цефиксима 2 р/с, на протяжении 5,9 дней, клиническая эффективность терапии составила 63%, а эрадикация возбудителя наблюдалась у 79% пациенток¹⁵. Данные об исследованиях по применению цефиксима при различных нозологиях из группы ИМП представлены в таблице 2.

Применение цефиксима в качестве компонента ступенчатой антибактериальной терапии

Одним из достоинств цефиксима является возможность его использования в качестве перорального лечения при проведении ступенчатой антибактериальной терапии ИМП.

Испанскими учеными было проведено рандомизированное контролируемое исследование по сравнению эффективности ступенчатой терапии острого неосложненного пиелонефрита с использованием 7 и 14-дневной терапии цефиксимом²⁴. В исследовании участвовали 304 женщины, получившие однократно в/в инъекцию 1 г цефтриаксона, а затем случайным образом разделенные на группы: пациентки из 1 группы ($n=153$) после инъекции получали перорально по 400 мг цефиксима 1 р/с 7 дней, а пациентки из 2 группы ($n=151$) принимали цефиксим по 400 мг 1 р/с на протяжении 14 дней. В 96,6% случаев заболевания вызывались *E. coli*. Клиническая и микробиологическая эффективность терапии оценивалась спустя 10–15 дней и 4–6 недель. Микробиологическая эффективность была достигнута в 79% случаев у пациенток из 1 группы и в 75,2% во 2 группе. Клиническая эффективность лечения была зарегистрирована в 92,2% случаев у пациенток из 1 группы и у 92,7% пациенток — из 2 группы²⁵.

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании была подтверждена эффективность и безопасность как самостоятельного приема цефиксима, так и его применения в качестве перорального компонента ступенчатой антибактериальной терапии ИМП, сопровождающихся подъемом температуры у детей²⁶. В исследовании участвовало 306 детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет с ИМП, сопровождающимися повышением температуры. Пациенты были разделены на группы: 1-принимавшие цефиксим в дозе 8 мг/кг 1 р/с в течение 14 дней и 2-получавшие в/в инъекции цефотаксима по 200 мг/кг/с (суточная доза была разделена на 4 введения) 3 дня или до тех пор, пока ректальная температура в течение 24 часов не будет ниже 38°C, затем данная группа пациентов получала перорально цефиксим, до достижения длительности курса терапии 14 дней. Стерильность мочи у пациентов из первой группы была достигнута через 25 часов от начала лечения, а во 2 через 24 часа. В течение 6 месяцев после окончания терапии клинические и микробиологические симптомы рецидива инфекции отмечались у 5,3% детей, получавших цефиксим перорально, и у 8,5% детей, получавших ступенчатую терапию. Эпизоды бессимптомной бактериурии отмечались у 1 пациента, получавшего пероральную терапию, и у 2 детей, получавших ступенчатую терапию. Через 6 месяцев после проведения терапии морфологические изменения в почках наблюдались у 9,8% детей, принимавших цефиксим перорально и у 7,2% пациентов, получавших ступенчатую терапию²⁶.

Антибиотикорезистентность уропатогенной *E. coli* к цефиксиму

В связи с тем, что уропатогенная *E. coli* является возбудителем ИМП в подавляющем большинстве случаев, следует уделять особое внимание мониторингу устойчивости к антибактериальным препаратам именно данного микроорганизма^{27–28}.

На основании имеющихся зарубежных и отечественных данных можно сделать вывод о невысоком уровне резистентности к цефиксиму основного возбудителя внебольничных ИМП, *E. coli*, в разных странах (таблица 3.).

Таблица 2. Результаты сравнительных исследований применения цефиксима при лечении ИМП (сводные данные)

Исследование	Тип исследования	Нозология	Режим приема препарата, мг и дни	Эффективность, %	
				Ранняя, 5-17 день	Отсроченная, 4-6 нед.
England et al. 1988	Двойное слепое	Неосложненные ИМП	ципрофлоксацин 200 1 р/с 5–7 дней	75*	
			ко-тримоксазол 160/800 2р/с 5–7 дней	78*	
Iravani et al. 1988	Двойное слепое, многоцентровое	Неосложненные ИМП (n=172) и осложненные ИМП (n=20)	цефиксим 400 1 р/с 10 дней	92†	91†
			амоксциллин 250 3 р/с 10 дней	84†	88†
Leveinstein et al. 1986	Двойное слепое	Неосложненные ИМП	цефиксим 400 2 р/с 10 дней	100*	
			цефиксим 200 2 р/с 10 дней	97*	
			ко-тримоксазол 160/800 2 р/с 10 дней	98*	
Asbach H.W. 1991	Двойное слепое, плацебо-контролируемое	Неосложненные ИМП	цефиксим 400 однократно	89,4†	
			офлоксацин 200 однократно	89,4†	
			ко-тримоксазол 160/800 однократно	84,2†	
			placebo однократно	26,3†	
Naber et al. 1988		Осложненные или нозокомиальные ИМП у пожилых	цефиксим 100 2 р/с 2–12 дней	41*	
			норфлоксацин 400 2 р/с 2–12 дней	56*	
Hoberman et al. 1999	Рандомизированное контролируемое	Неосложненные ИМП у детей с лихорадкой	цефиксим 8 мг/кг/с 1 р/с 14 дней	100*	95,4†
			цефотаксим 200мг/кг/с 4 р/с 3 дня, цефиксим 8 мг/кг/с 1 р/с 11 дней	100*	92,8†

Примечание: †- комплексная клиническая и микробиологическая оценка, *- микробиологическая эффективность.

Таблица 3. Резистентность уропатогенной *E.coli* к цефиксиму (сводные данные)

Страна	Нозология	Год	Количество резистентных микроорганизмов, %	Ссылка
Испания	Неосложненные ИМП	2005	4,2	(29)
Испания	Амбулаторные ИМП	2008	3,4	(30)
Франция	Неосложненные ИМП	2000	16,4	(31)
Турция	Неосложненные ИМП	2005	27	(32)
	Осложненные ИМП	2005	43	(33)
Россия	Неосложненные ИМП	2006	≤ 5	(34)
		2008	0	(35)
Германия	Неосложненные и осложненные ИМП	2005	2,6	(36)

Полученные данные позволяют сделать вывод о вариативности частоты выделения штаммов уропатогенной *E. coli*, устойчивых к цефиксиму в разных странах. Тем не менее, в России наблюдается минимальная устойчивость этого возбудителя, что позволяет уверенно рекомендовать применение препарата

в лечении пациентов, страдающих неосложненными ИМП. В условиях растущей резистентности возбудителей к традиционно используемым антибактериальным препаратам цефиксим (Цефорал® Соллютаб) становится одним из антибиотиков первого выбора для лечения ИМП.

Литература

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A): 5S–13S.
2. Bruffitt W, Hamilton-Miller JM. Prophylactic antibiotics for recurrent urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (4): 505–12.
3. Rafalskiy V., Khodnevich L. *Eur Urol* 2008; 3 (Suppl): 267
4. Naber KG et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*, 2008. 54 (5): 1164–75.
5. TE Bjerklund Johansen. NAUTI: An update, 24 Annual EAU Congress 2009.
6. Faulkner RD, Yocobi LA, Barone JS, Kaplan SA, Silber BM, al. e: Pharmacokinetic profile of cefixime in man. *Pediatric Infectious Disease* 1987b; 6: 963–970.
7. Faulkner RD, Fernandez P, Lawrence G, Falcowski AJ, Weiss AJ, al. e: Absolute bioavailability of cefixime in men. *Journal of Clinical Pharmacology* 1988d; 28: 700–706.
8. Neely D, Sahai J, Sterling L, Polk R, Racht E: Influence of ar/mg-containing antacids (a) on the pharmacokinetics (pk) of cefixime(c). *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989; 45: 164.
9. Cephalosporins and Related Antibiotics. *Drug Facts and Comparison*. St. Luis, 2007: 1930
10. Brogden RN, Campoli-Richards DM: Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1989; 38: 524–550.
11. Faulkner RD, Bohaychuk W, Desjardins RE, Look ZM, Haynes JD et al.: Pharmacokinetics of cefixime after once-a-day and twice-a-day dosing to steady state. *Journal of Clinical Pharmacology* 1987a; 27: 807–812.
12. Matsumoto Y, Kojo H, Kamimura T, Mine Y, Goto S, al. e: The mechanism of action of cefixime, a new oral cephalosporin. *Chemotherapy* 1985; 33: 123–133.
13. Neu HC: In vitro activity of a new broad spectrum b-lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime. *Pediatric Infectious Disease* 1987; 6: 958–962.
14. O'Grady FW, Cowlshaw WA, Eley AR, al. e: Turbidometric studies of the effect of fkb027 on the growth of aerobic and anaerobic bacteria. 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 23–28 June, 1985 Japan Convention Services, INC 1985
15. Kameoka H, Takano Y, Miyoshi S, al. e: Clinical experience with cefixime in urinary tract infections. *The Japanese journal of antibiotics* 1989; 42: 2540–2547.
16. Asbach HW: Single dose oral administration of cefixime 400 mg in the treatment of acute uncomplicated cystitis and gonorrhoea. *Drugs* 1991; 42: 10–13.
17. Levenstein J, Summerfield PJ, Fourie S, Brink G, Michaelides B, Murray E, Naidoo N: Comparison of cefixime and co-trimoxazole in acute uncomplicated urinary tract infection. A double-blind general practice study. *South African Med J* 1986; 70: 455–460.
18. Iravani A, Richard G, Johnson D, Bryant A: A double-blinding, multicenter comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patient. *American Journal of Medicine* 1988; 85: 17–25.
19. В.В. Галкин, И.В. Малев, Е.В. Довгань, С.Н. Козлов, В.В. Рафальский. Сравнительная эффективность и безопасность цефиксима и ципрофлоксацина при остром неосложненном цистите: многоцентровое рандомизированное исследование. *Лечащий врач* 2008; (8): 27–9.
20. Akino H, Okano M, Isomatsu Y, Murunaka K, Kanimoto Y, al. e: Fundamental and clinical studies of cefixime. *Chemotherapy* 1985; 33: 638–649.
21. Hasegawa Y, Fujimoto Y, Takeda A, Kato N, Ito F, al. e: Usefulness of cefixime in urinary tract infection: Fundamental study in vitro model of urinary bladder and clinical study. *Chemotherapy* 1985; 33: 650–666.
22. Kishi H, Kitahara K, Tominaga T, Nijima T, Nishimura Y, al. e: Experimental and clinical studies on cefixime in urinary tract infections. *Chemotherapy* 1985; 33: 541–558.
23. Seko S, Sumii T, Nakano H, Nihira H, Okada K: Clinical studies of cefixime in the urological field. *Chemotherapy* 1985; 33: 735–750.
24. Washida H, Tsugaya M, Iwase Y, Hirao N, Sakagami H: Clinical studies of cefixime in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy* 1985; 33: 667–694.
25. Mensa J, Morenzo-Martinez A, Martinez J, al. e: Treatment of acute uncomplicated pyelonephritis (aup): A randomized trial comparing 7- vs. 14-day therapy. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 39: 26–29.
26. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, Kearney DH, Reynolds EA, Ruley J, Janosky JE: Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79–86.
27. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T: Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (aresc): Implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164–1178.
28. Рафальский ВВ, Стречунский ЛС, Кречикова ОИ, Эйдельштейн ИА, с соавт.: Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. *Урология* 2004; 2: 13–17.
29. Andreu A, Alos J, Gobernado M, al. e: Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2005; 1: 1–3.
30. Sanchez Merino JM, Guillan Maquieira C, Fuster Foz C, Lopez Medrono R, Gonzalez Perez M, Raya Fernandez C, Garcia Alonso J: [evolution of escherichia coli antibiotic resistances in urine samples from the community]. *Arch Esp Urol* 2008; 61: 776–780.
31. Goldstein F: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre study group. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases* 2000; 2: 112–117.
32. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F, on behalf of the Urinary Tract Infection Study G: Risk factors for ciprofloxacin resistance among escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 914–918.
33. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей с позиций современного состояния антибиотикорезистентности. *Российский Медицинский Журнал* 2006; 27: 1998–2005.
34. Рафальский В.В., Белокрысенко С.С., Малев И.В., Деревицкий А.В., Галкин В.В., Остроумова М.В., Ляхова ОА: Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей, выделенных в российской федерации к пероральному цефалоспорины III поколения цефиксиму. *Лечащий врач* 2008; 8: 27–29.
35. Hummers-Pradier E, Koch M, Ohse AM, Heizmann WR, Kochen MM: Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2005; 37: 256–261.

Анализ мировых данных по резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину

Успенский Ю. П.¹, Барышникова Н. В.¹, Суворов А. Н.²

1. Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова

2. Государственное учреждение НИИ экспериментальной медицины РАМН

В клинической практике проблема инфекции *Helicobacter pylori* является относительно новой (менее 30 лет), но, вместе с тем, характеризуется высокой значимостью и актуальностью. Не вызывает сомнения, что значительному числу *H. pylori*-инфицированных пациентов следует назначать эрадикационную терапию, т. к. доказана этиологическая роль инфекции *H. pylori* в развитии хронического гастрита, в том числе атрофического, и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в возникновении таких серьезных заболеваний как MALT-лимфома (В-лимфома) и аденокарцинома желудка. Кроме того, эрадикация микроорганизма является важным фактором в лечении функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, НПВП-гастропатии. С существенной долей вероятности *H. pylori* способен принимать участие в развитии различных видов экстрагастродуоденальной патологии (атеросклероз, сосудистые болезни, аллергические нарушения, аутоиммунные заболевания, гематологические манифестации, неврологические заболевания и многие др.). Онкопротективная необходимость антихеликобактерной терапии была канонизирована в 1994 году, когда Международное агентство по изучению онкологических заболеваний признало эту инфекцию канцерогеном первого порядка и доказало статистически достоверную связь персистенции *H. pylori* с возникновением атрофии, кишечной метаплазии и рака желудка^{22, 25, 39, 48, 63, 69, 78, 82, 83, 84, 86, 89, 93}.

Терапия, направленная на эрадикацию инфекции *H. pylori*, претерпела ряд модификаций. Необходимость внесения изменений в схемы антихеликобактерной терапии объясняется как расширением показаний к проведению эрадикации, что связано с накоплением опыта по данной проблеме и выявлению новых заболеваний, сопряженных с персистированием *H. pylori*-инфекции, так и прогрессирующим ростом антибиотикорезистентности микроорганизма^{17, 57, 60, 74, 79}.

Выделяют первичную (природную), вторичную (приобретенную), ассоциированную и перекрестную резистентность микроорганизмов. Первичная (природная, истинная) резистентность обусловлена отсутствием у микроорганизмов точки приложения (мишени) для действия антибиотика или недоступности этой мишени вследствие особенностей микроба (первично низкая проницаемость или ферментативная инактивация)¹¹. Таким образом, под первичной

устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов микроорганизма сохранять жизнеспособность при средне-терапевтических концентрациях антибиотиков, подавляющих основную часть микробной популяции. Первичная устойчивость *H. pylori* проявляется в отношении цефалоспоринов, полимиксина, сульфаниламидов, триметоприма, ванкомицина, нефторированных хинолонов, аминогликозидов, противогрибковых препаратов. Микроорганизм первично чувствителен к β -лактамам: пенициллинам, макролидам, тетрациклину, нитроимидазолам, нитрофуранам, фторхинолонам, рифамицину, а также солям висмута¹¹.

Формирование вторичной (приобретенной) резистентности во всех случаях обусловлено генетическими факторами: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов. Для *H. pylori* характерна высокая изменчивость, что объясняет быстрое и частое (относительно других микроорганизмов) появление мутаций, определяющих устойчивость к антибиотикам. Следует заметить, что появление резистентных штаммов *H. pylori* может быть связано и с бесконтрольным приемом антибиотиков, использующихся в схемах эрадикации, по поводу других заболеваний, в частности применением макролидов в лечении болезней мочеполовой системы. Именно формирование вторичной резистентности *H. pylori* является главной причиной, снижающей эффективность эрадикации. Например, на основе прогрессирующего увеличения потребления макролидов в России (рис. 1) с большой вероятностью следует ожидать рост резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам данной группы.

Для всех препаратов группы макролидов характерно наличие перекрестной резистентности штаммов *in vitro*, но не все макролиды в равной мере могут формировать таковую у *H. pylori in vivo*, поскольку это зависит также от способности препарата накапливаться в слизистом слое. Поскольку кларитромицин способен быстро создавать ингибирующую концентрацию на поверхности слизистой оболочки желудка, то после курса лечения 2/3 не уничтоженных штаммов *H. pylori* становятся резистентными к нему. Этого нельзя сказать, например, об азитромицине — на его фоне отмечается низкая эффективность эрадикации (62%), но вторичная резистентность *H. pylori* к нему развивается только в 23% случаев⁴⁶.

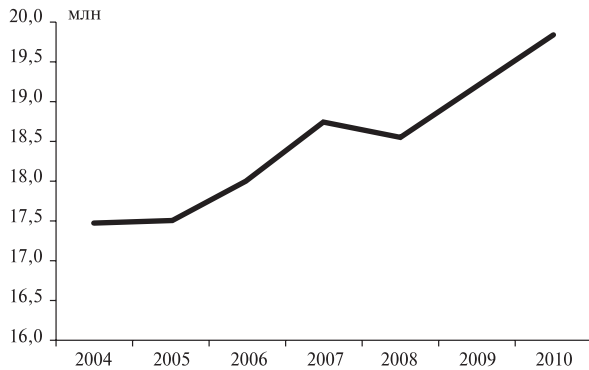


Рис. 1. Динамика потребления макролидов в России
(по данным аудита продаж лекарственных средств в России (розничные продажи, госпитальный аудит и поставки по ДЛО; источник: ФармЭксперт, 2011 г.); по оси абсцисс — годы, по оси ординат — число потребленных упаковок).

Таким образом, одним из основных факторов, оказывающих негативное влияние на успех антихеликобактерной терапии является характерная для многих стран тенденция к росту резистентности микроорганизма к кларитромицину — важнейшему компоненту стандартной тройной схемы эрадикации первой линии. Это нашло отражение еще в рекомендациях Третьего Маастрихтского консенсуса, где четко прописано, что кларитромицин нужно использовать в схемах эрадикационной терапии первой линии только при условии, что резистентность *H. pylori* к этому антибиотику в данном регионе не превышает 15–20%. Эта поправка является крайне важной, т. к. отмечено, что повышение резистентности *H. pylori* к антибиотикам приводит к катастрофическому уменьшению эффективности эрадикации — с 80–90% до 30–60%⁴, а по данным некоторых авторов, в условиях высокой резистентности к кларитромицину процент эрадикации снижается до 14,3%¹³. Суммируя результаты 20 европейских исследований, в которых проведена оценка результатов стандартной тройной терапии I линии, включавшей ИПП, амоксициллин и кларитромицин у 2751 пациента, можно заключить, что при лечении инфекции, вызванной чувствительными к кларитромицину штаммами, эрадикация достигается в среднем у 87,8% пациентов, а при наличии устойчивости к кларитромицину — только в 18,3% случаев⁷¹.

Механизм устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину, вероятно, связан с уменьшением эффективности связывания макролидов с рибосомой, что наиболее часто обусловлено возникновением точечных мутаций в пределах участка 23S рибосомной РНК (рРНК), отвечающего за пептидилтрансферазную активность. В связи с этим все большее значение, наряду с культуральным (бактериологическим) методом определения антибиотикорезистентности *H. pylori*, приобретает молекулярно-генетический метод: проведение полимеразной цепной реакции в сочетании с рестрикционным анализом⁶⁹.

Некоторые отечественные авторы¹⁰ оспаривают возможности молекулярно-генетического метода оценки резистентности *H. pylori* к кларитромицину непосредственно в биоптатах слизистой оболочки желудка, аргументируя это разнообразием воз-

можных мутаций и несовпадением с результатами культуральных методов (определение минимально-ингибирующей концентрации, Е-тест). Действительно, существует понятие генотипической (выявленной с помощью полимеразной цепной реакции) и фенотипической (выявленной с помощью культуральных методов) антибиотикорезистентности *H. pylori*. Однако сопоставление их результатов, проведенное в масштабном исследовании под руководством D. Vaira³¹, показало высокую степень конкордантности (71,2%) при более высокой чувствительности молекулярно-генетического метода. В исследованиях F. Megraud et al устойчивость *H. pylori* к кларитромицину также оценивается с использованием молекулярно-генетического метода²³. Кроме того, для качественного бактериологического исследования потребуются 7–14 суток, разнообразные питательные среды и дорогостоящее оборудование, высококвалифицированный персонал с опытом работы с культурой *H. pylori*. Реально в России количество таких лабораторий ограничено. В качестве сравнения для молекулярно-генетического исследования резистентности *H. pylori* вся процедура от получения материала до получения результата, причем с точной идентификацией мутации на гене рибосомной РНК, и оценкой ожидаемой степени антибиотикорезистентности, ассоциированной с такой мутацией займет не более двух рабочих дней. При необходимости, результат можно получить за одни сутки. Существенно, что современная молекулярная диагностика позволяет одновременно ответить не на один, а на несколько вопросов, касающихся природы возбудителя, его особенностей и возможных эпидемиологических связей, наличия генов вирулентности в геноме, а также наиболее вероятной устойчивости к антибиотикам. При этом методология полимеразной цепной реакции, бывшая дорогой и сложной десять лет назад, существенно упростилась и удешевилась. Снизился и риск методических ошибок из-за возросшей стандартизации реактивов и оборудования. В Западно-Европейских странах сейчас применяется метод одновременной оценки с помощью полимеразной цепной реакции в биоптате слизистой оболочки желудка мутаций двух генов, обуславливающих резистентность к двум антибиотикам: кларитромицину и левофлоксацину (GenoTypeHelicoDR). Метод был сопоставлен с культуральным (Е-тест), он продемонстрировал высокую степень корреляции и рекомендован для практического использования как информативный, удобный и не требующий бактериологического исследования. Таким образом, отрицание молекулярных методов оценки устойчивости *H. pylori* к кларитромицину вряд ли правомочно как с клинических, так и с методологических позиций.

Анализ исследований по оценке резистентности *H. pylori* за рубежом

Исследования по оценке уровня резистентности *H. pylori* к кларитромицину активно проводятся за рубежом. Выполняются как расширенные мультицентровые, так и региональные исследования.

Группа североамериканских ученых в крупномасштабном проспективном исследовании за период 1993–1999 годов выявила колебания уровня устойчивости к кларитромицину среди *H. pylori*-позитивных пациентов от 10 до 12,5%^{34, 76}.

В ходе проведенного в 1998 году в 22 центрах в странах Европы мультицентрового исследования 1274 штаммов *H. pylori* с использованием Е-теста, был выявлен средний уровень резистентности микроорганизма к кларитромицину – 9,9%, а также было установлено, что устойчивость бактерии к кларитромицину достоверно выше у детей и подростков, чем у взрослых, и у жителей Южно-европейских стран по сравнению с жителями Северно-европейских стран⁴¹. Также это исследование показало, что в целом, резистентность *H. pylori* к кларитромицину возрастает пропорционально его потреблению в данном регионе.

Группа исследователей под руководством М. J. Janssen из Дании занималась в течение 6-летнего периода (1997–2002) изучением вопроса региональной антибиотикорезистентности среди жителей стран Европы. Ретроспективно устойчивость к кларитромицину не превышала 1%. С течением времени эти ученые наблюдали тенденцию к снижению первичной устойчивости к кларитромицину⁴⁹.

В 2004 году F. Megraud⁷⁴ обобщил данные о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, определившие последующий выбор тех или иных схем эрадикации. Так, показатели резистентности штаммов микроорганизма к кларитромицину составляли в США и Японии около 13%. В европейских странах уровень устойчивости варьировал в широких пределах: от сравнительно низких цифр в странах Северной (4,4%) и Центральной (8,7%) Европы и до высоких (24%) – в странах Южной Европы. В 2007 году F. Megraud и P. Lehours выявили крайне низкую резистентность к кларитромицину у жителей Канады, не достигающую уровня 4%⁷⁰. В то же время рядом исследований была показана тенденция к росту резистентности к кларитромицину в США и Канаде: до 2000 года она составляла 4%, а в 2004 году – 11–12%³⁶.

В Германии (2006) был выявлен удовлетворительный для проведения стандартной антихеликобактерной терапии уровень антибиотикорезистентности к кларитромицину – он составил 9,8%¹⁷.

Исследование 255 штаммов *H. pylori* от пациентов из Болонии (Северная Италия) и Рима (Центральная Италия), проведенное в 2004–2006 годах, свидетельствовало о наличии существенного уровня первичной резистентности к кларитромицину – 16,9%. При этом резистентность к кларитромицину была достоверно выше среди пациентов с неязвенной диспепсией, чем в группе больных с язвенной болезнью (19,1 и 0%, соответственно)¹⁰². Позже другая группа итальянских ученых (2006) также выявила у 232 *H. pylori*-позитивных пациентов высокий уровень первичной устойчивости к кларитромицину, который составил 26,7%³⁰.

В Японии (2006) был выявлен наиболее высокий уровень устойчивости микроорганизма к антибактериальной терапии у взрослых, которая составила 47%⁷⁹.

De Francesco V. et al. сделали обзор научных работ, посвященных проблеме антибиотикорезистентности в различных странах мира за период с января 2006 года по декабрь 2009 года. По полученным данным средний уровень устойчивости к кларитромицину составил 17,2%. при этом уровень антибиотикорезистентности к кларитромицину достоверно повышался от Европы к Азии, Америке и Африке. Резистентность к кларитромицину была выше у пациентов с неязвенной диспепсией и у женщин²⁹. Регрессионный анализ, выполненный по результатам обследования детей, выявил наиболее высокий риск антибиотикорезистентности у пациентов, рожденных в Южной Европе, Африке, Азии, Среднем Востоке²⁴.

При исследовании гендерных различий в показателях резистентности бактерии к кларитромицину ряд авторов установил, что уровень устойчивости штаммов *H. pylori* к данному антибиотику у женщин выше, чем у мужчин^{35, 41, 81}.

Немаловажной является оценка уровня резистентности бактерии к кларитромицину у детей. В 1999–2002 годах в Европе было проведено проспективное мультицентровое исследование, включавшее 16 педиатрических центров в 14 странах⁵⁶. Всего было обследовано 1233 ребенка, 41% из которых были родом из Африки и Ближнего Востока. Исследовалась как резистентность до лечения – «первичная», так и «вторичная» – при неудачном лечении. Первичная резистентность к кларитромицину была выявлена у 20% детей, вторичная – у 42%. Первичная резистентность к кларитромицину была достоверно выше у детей до 6 лет, чем у подростков старше 12 лет и преобладала у жителей Южной Европы по сравнению с Северной Европой. Эти различия легко объяснимы более частым назначением макролидов для лечения внежелудочных (в основном, респираторных) заболеваний у детей раннего возраста и существованием определенных ограничений в назначении препаратов этой группы в Северо-Европейских странах. В Восточной Европе отдельные исследования также показали различную, и нередко высокую, резистентность к кларитромицину у детей. Так, в Болгарии она составила 12,4%, а в Польше – 23,5%⁷⁴. В 2008–2009 годах в Европе было проведено сравнительное исследование антибиотикорезистентности *H. pylori* у взрослых и детей, в которое были включены 2183 пациентов из 12 стран⁷³. При этом устойчивость микроорганизма к кларитромицину составила у взрослых 17%, у детей – 32,5%. Исследование, проведенное в японских семьях, подтверждает превалирование устойчивости в детском возрасте, соответствующее данным европейских исследователей. Было показано, что хотя члены одной семьи обычно заражены идентичными штаммами *H. pylori*, резистентность к кларитромицину выше у детей⁹².

Ряд работ посвящен оценке успешности эрадикации при наличии резистентности микроорганизма к кларитромицину. Так, данные крупного мета-анализа (Fischbach L., Evans E. L., 2007) 93 исследований 10178 пациентов свидетельствуют о том, что эффективность тройной терапии для эрадикации инфекции *H. pylori*

в условиях резистентности микроорганизма к кларитромицину снижается в среднем до 50%³⁸. Интересным и крайне важным оказался ретроспективный эпидемиологический анализ, проведенный в Турции. За период 1996–2005 годов турецкими учеными под руководством А. Kadayıfci (2006) была произведена оценка уровня эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* среди пациентов после антихеликобактерной терапии, состоящей из ингибитора протонной помпы и двух антибактериальных препаратов (кларитромицин и амоксициллин). Длительность антихеликобактерной терапии составляла 7, 10 или 14 дней⁵¹. Под наблюдением находились 3637 *H. pylori*-положительных пациентов. Средний уровень эрадикации за десятилетний период (1996–2005) составил 68,8%. За время с 1996 по 2005 год эффективность эрадикации была 79,4%, 83,7%, 81,8%, 81,8%, 75,1%, 61,3%, 65,6%, 65,1%, 55,3% и 61,1% соответственно. Таким образом, данный ретроспективный анализ свидетельствовал о прогрессирующем снижении эрадикационной эффективности антихеликобактерной терапии, содержащей в составе кларитромицин⁵¹. Кроме того, исследователи доказали отсутствие влияния продолжительности антихеликобактерной терапии (7, 10 или 14 дней), а также выбора ингибитора протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол или эзомепразол) на уровень эрадикации инфекции *H. pylori*. Результаты работы турецких ученых подтверждаются и данными Graham D. et al, которые провели мета-анализ и установили, что использование схемы: ингибитор протонной помпы, амоксициллин, кларитромицин не обеспечивает эффективность эрадикации выше 80% и ставит ее использование под сомнение⁴⁵.

Таким образом, обобщая все вышесказанное, следует признать, что по материалам Международных семинаров, организуемых Европейской Группой по изучению *Helicobacter pylori*, за последние годы (2003–2011) преобладает общемировая, хотя и неоднородная в разных странах и на разных континентах, тенденция к росту резистентности штаммов микроорганизма к кларитромицину (табл. 1).

На основании всего вышеизложенного следует заметить, что частота распространения устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori* за рубежом варьирует в различных регионах в достаточно широких пределах: наибольшую частоту отмечают в развивающихся странах — от 20 до 60%, в странах Европы этот показатель колеблется более значимо — от 0 до 50–60%^{15, 20, 26, 58, 80, 85, 94}.

Анализ исследований по оценке резистентности *H. pylori* в России

Резистентность *H. pylori* к антибиотикам в России также активно изучается. В большинстве отечественных исследований прослеживается тенденция к росту резистентности микроорганизма к кларитромицину, что согласуется с общемировыми данными. Так, по данным Л. В. Кудрявцевой и соавт., при проведении бактериологического исследования штаммов микроорганизма установлено, что среди взрослого наеле-

ния России резистентность *H. pylori* к кларитромицину в 1996 году не была выявлена, в 1997 году составила 8%, в 1998 — 14%, в 1999 — 7,6–17%, в 2000 — 16,6%, в 2001 — несколько снизилась — до 13,8%, но в 2005 возросла до 19,3%^{7, 8}.

По данным Е. А. Корниенко и соавт. выявлено, что в Санкт-Петербурге у детей имеет место неуклонная тенденция к росту резистентности микроорганизма к кларитромицину (28% в 2007 и 39% в 2008 году)⁵. Результаты исследования, проведенного в Санкт-Петербурге (2009) показывают, что минимально возможная резистентность *H. pylori* к кларитромицину, определенная с помощью молекулярно-генетического метода, у взрослых в Санкт-Петербурге составляет не менее 32,1%^{2, 12, 18}.

Р. А. Абдулхаков и соавт. (2011) установили, что в Казани резистентность микроорганизма к кларитромицину, определенная молекулярно-генетическим методом, составляет порядка 10%¹. Это подтверждается данными работы Е. Р. Абузаровой и соавт., согласно которым резистентность *H. pylori* к кларитромицину в Казани на 2011 год составляет 11,4% по данным молекулярно-генетического исследования¹⁴.

По данным молекулярно-генетического анализа, проведенного А. А. Нижевичем, резистентность *H. pylori* к кларитромицину в республике Башкортостан составила на 2010 год 18,47%⁹.

Результаты работы Л. Б. Лазебника и соавт. при анализе мутаций 19 штаммов микроорганизма показали, что распространенность устойчивости микроорганизма к кларитромицину в Москве (2011) по данным молекулярно-генетического исследования равна 15,8%, включая уровень первичной резистентности — 5,3%, вторичной — 10,5%⁶¹.

Существует и ряд российских исследований, в которых получены данные о крайне низкой устойчивости *H. pylori* к макролидам и некоторым другим антибиотикам: 7,6% к эритромицину (10 из 133 штаммов), 3,8% — к метронидазолу (5 из 133 штаммов), 8,3% — к левофлоксацину (11 из 133 штаммов)³. Это лишь подчеркивает факт существенных региональных различий в уровне резистентности микроорганизма и невозможность экстраполировать результаты, полученные в отдельно взятом регионе, на всю Россию.

Важной является и оценка эффективности эрадикационной терапии в условиях резистентности микроорганизма к кларитромицину. Так, Е. А. Корниенко и соавт. был проведен анализ зависимости эффективности эрадикационной терапии от чувствительности штамма *H. pylori* к кларитромицину у детей. Суммарно по всем группам больных, в эрадикационную схему которых были включены макролиды, кларитромицин-чувствительные штаммы *H. pylori* были выделены в 56,8% случаев, а кларитромицин-резистентные — в 43,2% случаев. Эрадикационная терапия была достоверно более эффективна у детей с кларитромицин-чувствительными штаммами: в 76,2% случаев удалось добиться эрадикации *H. pylori*. Напротив, процент эрадикации у детей с кларитромицин-резистентным штаммом *H. pylori* был минимален и составил всего 12,5%⁶.

Таблица 1. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в разных странах 16, 21, 27, 28, 32, 33, 35, 37, 40, 42, 43, 44, 50, 51, 53, 54, 55, 59, 62, 64, 65, 66, 67, 75, 77, 81, 87, 88, 90, 91, 92, 96, 97, 98, 99, 100, 101

Автор (Страна)	Год издания	Метод	Число <i>H. pylori</i> (+) пациентов	Результат, %
Европа				
K. Wölle et al (Германия)	2004, 2006	Б*	2820	1995 – 2,0; 1999 – 2,7; 2000 – 2,4; 2003 – 2,9; 2005 – 3,0
M. Kist et al (Германия)	2005	Б	506	Первичная – 5,5; вторичная – 50
J. A. Garcia-Campos et al (Испания)	2004	Б	104	У больных язвенной болезнью – 11 У больных гастритом – 40
T. Alarcón et al (Испания)	2005	Б	94 (дети)	2000–2001 – 38,2; 2002 – 51,4; 2003–2005 – 64
J. Díaz-Reganon Vilches et al (Испания)	2006	Б	118	2002 – 56,25; 2003 – 70,59; 2004 – 55; 2005 – 60,61
F. Koksai et al (Турция)	2006	МГ**	386	2002 – 14,9; 2003 – 17,9; 2004 – 18,1
M. Y. Cırak et al (Турция)	2007	МГ	482	2003 – 16,3; 2004 – 26,6; 2005 – 29,6; 2006 – 42; 2007 – 50
L. Engstrand et al (Швеция)	2005	Б	336	1,5
R. J. Owen, S. A. Chisholm (Англия, Уэльс)	2005	Б	583 – Уэльс 438 – Англия	Уэльс – 8,6 Англия – 12,6
G. L. de'Angelis et al (Италия)	2005	Б	56 (дети)	30
E. Rouault et al (Франция)	2006	Б	417	31,8
G. Gołcinski et al (Польша)	2006	Б	868 (дети)	1998 – 5,3; 2004 – 29
V. Y. Miendje Deyi et al (Бельгия)	2007	МГ	8550 – взрослые 1364 – дети	1994–2005 – 14,9
L. Kupcinskis et al (Литва)	2010	Б	90 – взрослые 48 – дети	Взрослые – 3,3 Дети – 16,8
D. Rudzite et al (Латвия)	2010	Б	146	2,7
M. Katicic et al (Хорватия)	2010	Б	1240	1995–1997 – 7,2; 1998–2000 – 10,5; 2001–2003 – 11; 2004–2006 – 10,9; 2007–2010 – 19,4
G. Gosciniak et al (Польша)	2011	Б	50	24
G. M. Buzas et al (Венгрия)	2011	Б	454	2005 – 21,4; 2006 – 16,1; 2007 – 21,7; 2008 – 22,8; 2009 – 18,0
T. Fasciana et al (Италия)	2011	МГ	100	25
Азия				
F. Siavoshi et al (Иран)	2004	Б	62	3,44
F. Siavoshi et al (Иран)	2011	Б	35	14,28
V. Mahachai et al (Тайланд)	2003	Б	315	19
V. Mahachai et al (Тайланд)	2004	Б	470	23,18
V. Mahachai et al (Тайланд)	2011	Б	374	Пациенты > 40 лет – 100 Пациенты < 40 лет – 0
S. Tumwasorn et al (Тайланд)	2004	Б+МГ	71	43,66
I. Taneike & T. Yamamoto (Япония)	2003	МГ	88	68,8
H. S. Lee et al (Северная Корея)	2004	Б+МГ	163	12,3
J. M. Kim et al (Северная Корея)	2004	МГ	135	1994 – 2,8; 2003 – 13,8
H. C. Jung et al (Северная Корея)	2005	Б	122	Первичная – 13,8; Вторичная – 85,1
T. Daria et al (Монголия)	2010	Б	83	25,9
K. Mehmood (Пакистан)	2011	Б+МГ	49	Б – 38; МГ – 40
Z. Song et al (Китай)	2011	Б	562	37,8
Liu D. et al (Китай, провинция Jiangxi)	2011	Б	121	14,88
Америка				
C. L. Gonzalez et al (Чили)	2006	Б	39	59
A. Tveit, M. G. Bruce et al (Аляска)	2009	Б	531	2000–2008 – 30
A. Trespalacios et al (Колумбия)	2011	Б+МГ	259	2009 – 3,2; 2010 – 5,8; 2011 – 14

* Б – бактериологический метод

** МГ – молекулярно-генетический метод

Все вышеизложенное демонстрирует важность и необходимость учета резистентности микроорганизма к кларитромицину при назначении эрадикационной терапии. Это особенно актуально для России, т. к. из-за больших размеров нашей страны в ее пределах встречаются регионы, как с высоким, так и с низким уровнем антибиотикорезистентности *H. pylori*. Следовательно, крайне важным является проведение именно многоцентровых исследований для оценки региональных особенностей устойчивости микроорганизма к антибиотикам, в частности к кларитромицину, с использованием в последующем дифференцированного подхода к терапии.

Литература:

1. Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. и соавт. Распространенность штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к кларитромицину, в городе Казани // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2011. — № 2-3. — С. М2 (6): Материалы 13-ого Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2011».
2. Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. и соавт. Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — №5. — С. 73-77.
3. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2011. — № 2. — С. 37-42.
4. Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* — инфекцией. Пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2002. — 44 с.
5. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — № 5 (5). — С. 1-4.
6. Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И. и соавт. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике // Справочник поликлинического врача. — 2010. — № 12. — С. 54-56.
7. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // Альманах клинической медицины. — 2006. — Т. XIV. — С. 39-46.
8. Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии (пособие для врачей). — Москва, 2004 — 41 с. [Электронный ресурс]. URL: http://il.ks.ua/base_files/archive/helikobacter.pdf (дата обращения 24.11.2011).
9. Нижевич А.А. Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркеры, диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей // Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — Москва, 2010. — 46 с.
10. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину // Consilium medicum. — 2009. — №2. — С. 4-8.
11. Сидоренко С.В. Диагностика и лечение инфекций, вызываемых *Helicobacter pylori* (2009) [электронный ресурс]. URL: <http://www.medarena.ru/preparats/krkaArena/include/fromilid-st4.asp>. (дата обращения 23.06.2011).
12. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике — СПб.: Информ-Мед, 2011. — 572 с.: ил., 16 с. ил. вкл.
13. Щербаков П.Л., Кашиников В.С., Корниенко Е.А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Лечащий врач. — 2010. — № 7. — С. 6-11.
14. Abuzarova E.R., Abdulkhakov R.A., Chernov V.M. et al Prevalence of A2143G, A2142G and T2717C mutations of *H. pylori*-23S RRNA in Kazan (Russia) // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 119.
15. Agudo S., Pérez-Pérez G., Alarcón T., López-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2010. — Vol. 48 (10). — P. 3703-3707.
16. Alarcón T., Martínez M.J., Díaz-Regañón J. et al Evolution of Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* Spanish Clinical Isolates Obtained from Pediatric Patients (2000–2005) // *Helicobacter*. — 2005. — Vol. 10, suppl. 1. — P. 542.
17. Antos D., Schneider-Brachert W., Bastlein E. et al. 7-Day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity // *Helicobacter*. — 2006. — Vol. 11. — P. 39-46.
18. Baryshnikova N.V., Uspenskiy Y.P., Suvorova M.A., Suvorov A.N. *Helicobacter pylori* resistance to claritromycin in duodenal ulcer patients in Saint-Petersburg, Russia // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 121.
19. Bogaerts P., Berhin C., Nizet H., Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium // *Helicobacter*. — 2006. — Vol. 11. — P. 441-445.
20. Boyanova L., Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents // *Expert Rev Anti Infect Ther*. — 2010. — Vol. 8. — P. 59-70.
21. Buzas G.M., Lotz G., Kiss A. Stable high rate of primary clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* between 2005 and 2009 in a central district of Budapest, Hungary // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 120.
22. Cai X., Carlson J., Stoicov C. et al *Helicobacter felis* eradication restores normal architecture and inhibits gastric cancer progression in C57BL/6 mice // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 1937-1952.
23. Cambau E., Allerheiligen V., Coulon C., Corbel C., Lascols C., Deforges L., Soussy C.J., Delchier J.C., Megraud F. Evaluation of a new test for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* // *J. Clin. Microbiol.* — 2009. — Vol. 47 (11). — P. 3600-3607.
24. Cardenas V.M., Graham D.Y., El-Zimaity H.M.T. et al Rabeprazole containing triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection on the Texas-Mexican border // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2006. — Vol. 23. — P. 295-301.
25. Chan A.O. E-cadherin in gastric cancer // *World J Gastroenterol*. — 2006. — Vol. 12. — P. 199-203.
26. Chang W.L., Sheu B.S., Cheng H.C. et al Resistance to metronidazole, clarithromycin and levofloxacin of *Helicobacter pylori* before and after clarithromycin-based therapy in Taiwan // *J Gastroenterol Hepatol*. — 2009. — Vol. 24 (7). — P. 1230-1235.
27. Cirak M.Y., Engin D., Unal S. et al Monitoring of *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin by Real-Time PCR Assay in Gastric Biopsy Specimens over a 4-Year Period in Turkey // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12, suppl. 1. — P. 449.
28. Daria T., Sarantuya J., Khosbayan T., Bira N. Identification and Characterization of Antibiotic Resistant *H. pylori* Isolates in Mongolia // *Helicobacter*. — 2010. — Vol. 15, suppl. 1. — P. 392.
29. De Francesco V. et al. Worldwide *H. pylori* Antibiotic Resistance: a Systematic Review // *J Gastrointest Liver Dis*. — 2010. — Vol. 19, № 4. — P. 409-414.
30. De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. et al Prevalence of primary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* strains over a 15 year period in Italy // *J Antimicrob Chemother*. — 2007. — Vol. 59. — P. 783-785.
31. De Francesco V., Zullo A., Ierardi E., Giorgio F., Perna F., Hassan C., Morini S., Panella C., Vaira D. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome: benefits and limits // *J Antimicrob Chemother*. — 2010. — Vol. 65 (2). — P. 327-332.
32. De'Angelis G.L., Cavallaro L.G., Bizzarri B. et al Prevalence of *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in a Cohort of Italian Children with RAP // *Helicobacter*. — 2005. — Vol. 10, suppl. 1. — P. 542.
33. Diaz-Reganon Vilches J., Alarcon T., Martinez M.J. Evolution of

- Antimicrobial Resistance in Helicobacter pylori Clinical Isolates during 4 Years in A Hospital in Madrid, Spain* // *Helicobacter*. — 2006. — Vol. 11, suppl. 1. — P. 404.
34. Duck W.M., Sobel J., Pruckler J.M. et al Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori*-infected persons, United States // *Emerg Infect Dis*. — 2004. — Vol. 10. — P. 1088–1094.
35. Engstrand L., Storskrubb T., Ronkainen J. et al Antimicrobial Susceptibility of *Helicobacter pylori* in a Swedish Random Adult Population // *Helicobacter*. — 2005. — Vol. 10, suppl. 1. — P. 541.
36. Fallone C.A. Epidemiology of the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* — *Can. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 879–882.
37. Fasciana T., Cala C., Bonura C. et al Antibiotic resistance profiles in *Helicobacter pylori* strains Isolated in Sicily (Italy) // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 121.
38. Fischbach L., Evans E.L. Meta-analysis: effect of antibiotic resistance on treatments for *H. pylori* // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2007. — Vol. 26 (3). — P. 343–357.
39. Franco A.T., Israel D.A., Washington M.K. et al Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori* // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2005. — Vol. 102. — P. 10646–10651.
40. Garcia-Campos J.A., Alarcón T., Domingo D. et al Clarithromycin and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* strains obtained from patients with peptic ulcer vs. gastritis // *Helicobacter*. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 587.
41. Glupczynski Y., Megraud F., Lopez-Brea M., Andersen L.P. European multicenter survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. — 2001. — Vol. 20 (11). — P. 820–823.
42. Gonzalez C.L., Salas J., Garcia A. Antimicrobial Activity of Rabeprazole Alone and in Combination with Clarithromycin or Levofloxacin upon Clinical Isolates of *Helicobacter pylori*: Synergist or Antagonist effect? // *Helicobacter*. — 2006. — Vol. 11, suppl. 1. — P. 403.
43. Gosciniaik G., Biernat M., Blaszczyk J. et al The primary resistance of *H. pylori* strains in adults // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 120.
44. GoHciniak G., Iwanczak B., Iwanczak F., Grabinska J. Resistance to Metronidazole, Clarithromycin, and Amoxicillin of *Helicobacter pylori* Strains Isolated Before and After Eradication in Children // *Helicobacter*. — 2006. — Vol. 11, suppl. 1. — P. 401.
45. Graham D., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut*. — 2010. — Vol. 59. — p. 1143–1153.
46. Heep M., Kist M., Strobel S., et al. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy. — *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 19. — P. 538–541.
47. Houghton J., Wang T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancer // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 1567–1578.
48. Ito M., Tanaka S., Kamada T. et al Causal role of *Helicobacter pylori* infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis // *World J Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 10–16.
49. Janssen M.J., Hendrikse L., de Boer S.Y. et al *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time // *Neth J Med*. — 2006. — Vol. 64. — P. 191–195.
50. Jung H.C., Kim J.M., Kim N. et al Primary and Secondary Antibiotic Resistance Rates of *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Korean Patients // *Helicobacter*. — 2005. — Vol. 10, suppl. 1. — P. 543.
51. Kadayifci A., Buyukhatipoglu H., Cemil Savas M., Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years // *Clin Ther.* — 2006. — Vol. 28(11). — P. 1960–1966.
52. Katicic M., Plecko V., Filipce-Kanizaj T. et al *H. pylori* resistance to various antibiotics in Croatia; results of Croatian Reference Centre for *H. pylori* infection // *Helicobacter*. — 2010. — Vol. 15, suppl. 1. — P. 389–390.
53. Kim J.M., Kim J.S., Jung H.C. et al Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains from Korean patients over a 16-years period // *Helicobacter*. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 588.
54. Kist M., Glocker E., Hobmaier B., Stüger H.P. ResiNet — A Nationwide Sentinel Study on *Helicobacter pylori* Resistance — Why We do Sensitivity Testing Already After the First Treatment Failure // *Helicobacter*. — 2005. — Vol. 10, suppl. 1. — P. 540–541.
55. Koksai F., Yetkin M., Colakoglu S. An Investigation of Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* Species // *Helicobacter*. — 2006. — Vol. 11, suppl. 1. — P. 403–404.
56. Koletzko S., Antos D., Richy F. et al Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe: results of a prospective multicenter study from 1999–2002 // *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* — 2004. — Vol. 39. — P. s1, s252.
57. Koletzko S., Richy F., Bontems P. et al Prospective multicenter study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe // *Gut*. — 2006. — Vol. 55 (12). — P. 1711–1716.
58. Kostamo P., Veijola L., Oksanen A. et al Recent trends in primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Finland // *Int J Antimicrob Agents*. — 2011. — Vol. 37 (1). — P. 22–25.
59. Kupcinskas L., Kucinskiene R., Urbanaviciene N. et al High rate of *H. pylori* resistance to clarithromycin in children in comparison to adults in Lithuania // *Helicobacter*. — 2010. — Vol. 15, suppl. 1. — P. 388.
60. Lamouliatte H., Megraud F., Delchier J.C. et al Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2003. — Vol. 18. — P. 791–797.
61. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Belousova N.L. et al Frequency of site-specific mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* in Moscow // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 121.
62. Lee H.S., Song H.J., Lee I.S. et al Clarithromycin and Metronidazole Resistance Mechanisms of *Helicobacter pylori* Isolated from Korean Patients // *Helicobacter*. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 585.
63. Liou J.M. et al The optimal age threshold for screening upper endoscopy for uninvestigated dyspepsia in Taiwan, an area with a higher prevalence of gastric cancer in young adults // *Gastrointest Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 819–825.
64. Liu D., Xie Y., Lv N. Monitoring of resistance to antibiotics of *Helicobacter pylori* strains in Jiangxi province of China // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 118.
65. Mahachai V., Ratanachuek T., Vilacrone R. Nationwide survey of antibiotic resistant *Helicobacter pylori* in Thailand // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 117.
66. Mahachai V., Thong-Ngam D., Noopun P. et al Efficacy of Clarithromycin-based triple therapy for treating *Helicobacter pylori* in Thai dyspeptic patients with Clarithromycin-resistant strains // *Helicobacter*. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 588.
67. Mahachai V., Thong-Ngam D., Tangmankongworakoon N. et al Emergence of Multidrug Resistant *Helicobacter pylori* in Thailand and Factors Associated Drug Resistance // *Helicobacter*. — 2003. — Vol. 8, suppl. 1. — P. 397.
68. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–778.
69. Malfertheiner P., Sipponen P., Naumann M. et al *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state of the art critique // *Am J Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 2100–2115.
70. Megraud F., Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing // *Clin Microbiol Rev.* — 2007. — Vol. 20. — P. 280–322.
71. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1502–1507.
72. Megraud F. *Helicobacter pylori* and macrolides // *Macrolide antibiotics/ Schonfeld W., Kirst H.A. (eds.). - Berlin: Berkhauser Verlag, 2002. - P.243–260.*
73. Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance // *Helicobacter*. — 2009. — Vol. 14. — XXII International Workshop on *Helicobacter* in Chronic Digestive Inflammation and Gastric Cancer.
74. Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1374–1384.
75. Mehmood K. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates from Pakistan // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, suppl. 1. — P. 120–121.
76. Meyer J.M., Silliman N.P., Wang W. et al Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance

- of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993–1999 // *Ann Intern Med.* – 2002. – Vol. 136. – P. 13–24.
77. Miendje Deyi V.Y., Cadranet S., Scaillon M. et al Twelve Years Survey of *Helicobacter pylori* Clarithromycin Resistance Analyzed by Real-Time PCR in Belgium // *Helicobacter.* – 2007. – Vol. 12, suppl. 1. – P. 448.
 78. Neumann M., Foryst-Ludwig A., Klar S. et al The PAK1 autoregulatory domain is required for interaction with NIK in *Helicobacter pylori*-induced NF-kappaB activation // *Biol Chem.* – 2006. – Vol. 387. – P. 79–86.
 79. Nishizawa T., Suzuki H., Kurabayashi K. et al Gatifloxacin resistance and mutations in *gyrA* after unsuccessful *Helicobacter pylori* eradication in Japan // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50. – P. 538–540.
 80. O'Connor A., Taneike I., Nami A. et al *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Ireland // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – Vol. 22 (9). – P. 1123–1127.
 81. Owen R.J., Chisholm S.A. Sentinel Surveillance of Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in England and Wales over a 5-Year Period (2000–2004) // *Helicobacter.* – 2005. – Vol. 10, suppl. 1. – P. 541.
 82. Palli D., Saieva C., Luzzi I. et al Interleukin 1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population // *Am J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1941–1948.
 83. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002 // *Int J Cancer.* – 2006. – Vol. 118. – P. 3030–3044.
 84. Ratajczak M.Z., Kucia M., Dabrowska H. et al Emerging concept of cancer as a stem cell disorder // *Central Eur J Biol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 73–87.
 85. Raymond J., Lamarque D., Kalach N. et al High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates // *Helicobacter.* – 2010. – Vol. 15 (1). – P. 21–27.
 86. Reider G., Merchant J.L., Haas R. *Helicobacter pylori* cag-type IV secretion system facilitates 17 corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian gerbils // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1229–1242.
 87. Rouault E., Buissonniere A., Labadi L. et al A Five Year Follow-up of *Helicobacter pylori* Resistance to Fluoroquinolones in Bordeaux, France // *Helicobacter.* – 2006. – Vol. 11, suppl. 1. – P. 399.
 88. Rudzite D., Sudraba A., Daugule I. et al Antimicrobial susceptibility pattern of *H. pylori* strains isolated from adult dyspeptic patients in Latvia // *Helicobacter.* – 2010. – Vol. 15, suppl. 1. – P. 392.
 89. Saganuma M., Kurusu M., Suzuki K. et al New tumour necrosis factor- α -inducing protein released from *Helicobacter pylori* for gastric cancer progression // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 131. – P. 305–313.
 90. Siavoshi F., Eivazy S., Nasser Mighaddam S., Saniee P. Susceptibility of *H. pylori* isolates to commonly used antibiotics and fluoroquinolones // *Helicobacter.* – 2011. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 121–122.
 91. Siavoshi F., Safari F., Malekzadeh R., Khatami G. Antimicrobial susceptibility of *H. pylori* isolates from adults and children // *Helicobacter.* – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 587.
 92. Song Z., Zhou L., Wang Y. et al A study to explore HP antibiotic resistance and efficacy of eradication therapy in China (multi-center, national-wide, randomized, control study) // *Helicobacter.* – 2011. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 117–118.
 93. Saganuma M., Kuzuhara T., Yamaguchi K., Fujiki H. Carcinogenic role of tumor necrosis factor- α inducing protein in human stomach // *J Biochem Mol Biol.* – 2006. – Vol. 39. – P. 1–8.
 94. Talebi Bezhin Abadi A., Mobarez A.M., Taghvaei T., Wolfram L. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Mazandaran, North of Iran // *Helicobacter.* – 2010. – Vol. 15(6). – P. 505–509.
 95. Taneike I., Goshi S., Tamura Y. et al Emergence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* with a high prevalence in children compared with their parents // *Helicobacter.* – 2002. – Vol. 7. – P. 297–305.
 96. Taneike I., Yamamoto T. Present Status of the Virulence Genes and Drug Resistance of *Helicobacter pylori* from Japanese Children // *Helicobacter.* – 2003. – Vol. 8, suppl. 1. – P. 392.
 97. Trespalacios A., Otero V., Mercado M. et al Resistance of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and levofloxacin from 2009 to 2011 in Bogota - Colombia // *Helicobacter.* – 2011. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 117.
 98. Tumwasorn S., Leetanont S., Sawatpanich A. et al Detection of Clarithromycin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolated from Thai Patients // *Helicobacter.* – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 585.
 99. Tveit A., Bruce M.G., Bruden D. et al Antimicrobial Resistance of *H. pylori* Isolates in Alaska Native Persons from 2000–2008: Results from the Alaska Sentinel Surveillance Project // *Helicobacter.* – 2009. – Vol. 14, suppl. 1. – P. 328.
 100. Wolle K., Leodolter A., Peitz U., Malfertheiner P. A 9-year survey of primary antibiotic resistance in clinical isolates of *Helicobacter pylori* in Germany // *Helicobacter.* – 2004. – Vol. 9, suppl. 1. – P. 584.
 101. Wolle K., Peitz U., Malfertheiner P. Antibiotic Resistance in Clinical Isolates of *Helicobacter pylori* in Germany // *Helicobacter.* – 2006. – Vol. 11, suppl. 1. – P. 402.
 102. Zullo A., Perna F., Hassan C. et al Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1429–1434.

Внебольничная пневмония у детей

Руководитель проекта: председатель правления Российского респираторного общества, академик РАМН, профессор Чучалин А. Г.

Координационный совет:

профессор, д. м. н. Геппе Н. А., профессор, д. м. н. Мизерницкий Ю. Л., профессор, д. м. н. Розина Н. Н., профессор, д. м. н. Манеров Ф. К., профессор, д. м. н. Волков И. К.

Внебольничная пневмония у детей

В 2011 году опубликована научно-практическая программа «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика»¹, подготовленная совместными усилиями Российского респираторного общества, Федерацией педиатров стран СНГ и Московским обществом детских врачей. Данная публикация позволяет ознакомиться с основными положениями документа.

Внебольничная пневмония (ВП), синонимы домашняя, амбулаторная — острое инфекционное заболевание легких различной (преимущественно) бактериальной этиологии развившееся вне больницы или в первые 48–72 часа госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме. ВП — острое инфекционное заболевание, поэтому определение «острая» перед диагнозом «пневмония» является излишним. В РФ за период 1999–2008 гг. заболеваемость пневмонией среди детей и подростков по данным МЗСР составляла 7,95 — 8,86‰. Распространенность пневмонии по отдельным субъектам РФ в 2008 г. значительно отличается и колеблется от 2,3‰ до 24,3‰.

Классификация

В соответствии с МКБ 10 и «Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» выделяют следующие формы пневмонии по этиологии — бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная (J12–J18).

По морфологическим формам выделяют: очаговую, очагово-сливную, сегментарную, полисегментарную, лобарную и интерстициальную пневмонии.

Очаговая пневмония — один или несколько очагов пневмонической инфильтрации размером 1–2 см. *Очагово-сливная* (псевдолобарный инфильтрат) — неоднородная массивная пневмоническая инфильтрация, состоящая из нескольких очагов. Может осложняться деструктивными процессами и экссудативным плевритом. *Сегментарная* — пневмония, границы которой повторяют анатомические границы 1-го сегмента. *Полисегментарная* — пневмония, границы ко-

торой повторяют анатомические границы нескольких сегментов. Часто протекает с уменьшением размеров пораженного участка легкого (ателектатический компонент). *Лобарная* (долевая пневмония) — воспалительный процесс охватывает долю легкого. Вариантом течения долевой пневмонии является крупозная пневмония. *Интерстициальная* — наряду с неомогенными инфильтратами легочной паренхимы имеются выраженные, иногда преобладающие изменения в интерстиции легких. Редкая форма пневмонии, которая развивается у больных с иммунодефицитными состояниями (ИДС).

По течению выделяют ВП с острым течением (длительностью до 6 недель) или затяжным (длительностью > 6 недель). Хронический вариант течения пневмонии в настоящее время не рассматривается и не включен в «Классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей». По тяжести различают ВП средней тяжести и тяжелую. Тяжесть ВП определяется выраженностью клинических проявлений и наличием осложнений. Осложнения — плевральные (плеврит), легочные (полостные образования, абсцессы), легочно-плевральные (пневмоторакс, пиопневмоторакс), инфекционно-токсический шок.

Этиология внебольничной пневмонии

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Вид микроорганизма, вызвавшего заболевание, зависит от условий, в которых произошло инфицирование, возраста ребенка, предшествующей антибактериальной терапии, наличия сопутствующих заболеваний, таких как ИДС или аспирационный синдром. Дети, посещающие детские учреждения закрытого типа (интернаты, дома ребенка) могут иметь особый микробный пейзаж респираторной системы с высокой частотой антибиотикорезистентности. Этиологическая структура ВП различается в зависимости от возраста больных. Так, у новорожденных в раннем неонатальном периоде (до 7 дня жизни включительно) основными возбудителями являются *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*; в возрасте от 7 дней до 6 месяцев жизни — *E. coli*, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis* и вирусы.

Внебольничные пневмонии у детей первых 6 месяцев жизни можно разделить на две группы, отличающиеся по клиническим проявлениям и этиологии: типичные пневмонии — фокальные (очаговые, сливные), развивающиеся на фоне фебрильной лихорадки, и атипичные — с преимущественно диффузными изменениями в лёгких, протекающие при незначительно повышенной или нормальной температуре тела.

Типичные пневмонии чаще всего развиваются у детей с привычной аспирацией пищи (с рефлюксом и/или дисфагией), а также как первая манифестация муковисцидоза, иммунных дефектов. Основные возбудители — кишечная палочка и другая грамотрицательная кишечная флора, стафилококки, редко *Moraxella catarrhalis*. Реже возбудителями являются пневмококки и *Haemophilus influenzae*, обычно у детей, имеющих контакт с больным ОРВИ (другим ребёнком в семье).

Возбудителем атипичных пневмоний чаще всего является *C. trachomatis*, инфицирующая ребёнка при родах, значительно реже — *Pneumocystis jiroveci* (у недоношенных, а также ВИЧ-инфицированных); этиологическая роль *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* обсуждается.

Внебольничные пневмонии у детей 6 месяцев — 5 лет чаще всего (70–88%) вызывает *Streptococcus pneumoniae*. *H. influenzae* типа b выявляют реже (до 10%), она обуславливает вместе с пневмококком большинство случаев пневмоний, осложнённых лёгочной деструкцией и плевритом. Стафилококки выделяют редко. «Атипичные» пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, наблюдают у 15% больных, а вызванные *Chlamydophila pneumoniae* — у 3–7%. Из вирусов в этом возрасте чаще всего выявляют респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа, рино- и аденовирусы (типа 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21 и 35), часто вместе с бактериальными возбудителями. При смешанной вирусно-бактериальной инфекции вирус, очевидно, выступает как фактор, способствующий инфицированию нижних дыхательных путей бактериальной флорой.

Внебольничные пневмонии у детей старше 5 лет. Типичные (пневмококковые) пневмонии составляют 35–40% всех случаев, атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* — в 23–44% и 15–30%, соответственно. *H. influenzae* типа b практически не выявляют, в редких случаях пневмонию вызывает пиогенный стрептококк, распространяющийся лимфогенно из очага в миндалинах. Существенное значение в этиологии ВП имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания: *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* наиболее часто вызывают пневмонию у детей школьного возраста.

К редким (3–5%) возбудителям ВП относятся: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. В очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом).

Существенная часть случаев ВП (8–40%) обусловлена смешанной вирусно-бактериальной инфекцией. Вирусные респираторные инфекции и, прежде всего, эпидемический грипп, безусловно, рассматриваются

как ведущий фактор риска воспаления легких, являясь своеобразным «проводником» бактериальной инфекции.

Критерии диагноза пневмонии

- А. Достоверные.** Выявление на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани + наличие 2 нижеследующих критериев: 1. Лихорадка выше 38°C в течение 3-х и более суток. 2. Кашель с мокротой. 3. Физикальные симптомы пневмонии. 4. Лейкоцитоз $> 10 \times 10^9$ / в мкл и/или п/я нейтрофилов $> 10\%$.
- Б. Вероятные** — наряду с лихорадкой и кашлем имеются локальные физикальные симптомы, но невозможно проведение рентгенограммы грудной клетки.
- В. Исключают пневмонию:** отсутствие рентгенологических и физикальных симптомов пневмонии.

Варианты течения внебольничной пневмонии у детей

Неосложненная внебольничная пневмония. Неосложненное течение пневмонии наблюдается у большинства больных и характеризуется гладким течением. Динамика основных клинко-рентгенологических симптомов неосложненной пневмонии у большинства больных: нормализация температуры тела в первые 2 суток, исчезновение физикальных симптомов в течение 7 дней и рентгенологическое разрешение за 2–3 недели.

Осложненная внебольничная пневмония. Симптомы при неосложненной и осложненной пневмонии идентичны, но при последней чаще наблюдаются: продолжительная лихорадка, сохраняющаяся более 5 дней, несмотря на смену антибактериальной терапии через 48 часов от начала лечения; интенсивное укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, отсутствие хрипов в зоне поражения. Данный вариант пневмонии характеризуется присоединением следующих осложнений: плеврит (синпневмонический и/или метапневмонический), деструкция легких, бактериальный шок (острый респираторный дистресс-синдром — ОРДС).

Факторы риска развития деструкции легких: наличие лобарного инфильтрата, синпневмонического плеврита, ранний возраст, начало антибактериальной терапии спустя 3 суток от начала заболевания, сохранение лихорадки более 5 суток при адекватной антибактериальной терапии, наличие болевого синдрома, серая окраска кожных покровов, лейкоцитоз более $15,0 \times 10^9$ /л, «застывший» инфильтрат на рентгенограмме грудной клетки.

Наиболее грозный вариант высокого фатального риска при ВП — бактериемия с развитием бактериального шока, проявляющегося в клинике ARDS (наблюдается не более 1%) и чаще при лобарном и более объеме поражения легких.

К признакам инфекционно-токсического (бактериального) шока (ОРДС) при пневмонии относят:

расстройство периферической гемодинамики (холодные конечности, мраморность, акроцианоз, снижение диуреза), некорректируемый при назальной или масочной подаче O_2 цианоз слизистых оболочек, частота дыхания, существенно превышающая возрастную норму, снижение сатурации менее 92% или $PaO_2/FiO_2 < 250$, нарушение сознания, лейкоцитоз или лейкопения, тромбоцитопения.

Рекомендации по ведению пациентов

Показания для госпитализации детей с ВП: тяжесть состояния (цианоз, одышка, учащение дыхания, стонущее дыхание, $SpO_2 < 92\%$, снижение АД, легочно-плевральные осложнения, выраженная дегидратация, отказ от еды); наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, иммунокомпрометирующих состояний; возраст до 6 мес. жизни; отсутствие у больных с легочным инфильтратом ответа на стартовую антибактериальную терапию в течение 48 ч.; плохие социальные условия;

Факторами риска летального исхода при ВП у детей являются: позднее обращение к врачу и поступление в больницу, низкий социально-экономический статус, ранний возраст, тяжелая сопутствующая патология, развитие ARDS.

Лечение внебольничной пневмонии

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Выбор антибактериального препарата для этиотропной терапии основных возбудителей ВП проводится с учетом природной активности препаратов. Однако в каждой конкретной ситуации необходимо учитывать распространенность и характер резистентности возбудителей (Таблица 1).

S. pneumoniae

Препаратами выбора для лечения пневмококковой ВП являются β -лактамы — аминопенициллины (амоксциллин — внутрь, ампициллин — парентерально только у новорожденных), в том числе ингибиторозащищенные (амоксциллин/клавуланат и др.), а также цефалоспорины 2–3 поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон). Макролидные антибиотики являются альтернативными препаратами (в частности, при аллергии на β -лактамы). Респираторные фторхинолоны могут использоваться только с учетом возрастных ограничений. Аминогликозиды (гентамицин и др.) не имеют клинически значимой активности в отношении *S. pneumoniae* и не должны использоваться в стартовой терапии ВП у больных старше 6 месяцев.

H. influenzae

Препаратами выбора для лечения ВП, вызванной *H. influenzae*, являются аминопенициллины (амоксциллин — внутрь) и препараты, активные в отношении штаммов, продуцирующих β -лактамазы (амоксциллин/клавуланат, амоксциллин/сульбактам, цефалоспорины II–III поколения), карбапенемы.

M. pneumoniae, *C. pneumoniae*

Наибольшей природной активностью в отношении атипичных возбудителей обладают макролиды (джозамицин и др.). Тетрациклины (доксциклин) и респираторные фторхинолоны имеют возрастные ограничения и могут использоваться лишь у подростков.

S. aureus

Препаратом выбора при стафилококковых пневмониях, вызванных MSSA (метициллин-чувствительный золотистый стафилококк), является оксациллин, альтернативой могут быть амоксциллин/клавуланат, амоксциллин/сульбактам, цефалоспорины I поколения, линкозамиды. В случае выявления MRSA

Таблица 1. Этиология пневмонии у детей и эмпирический выбор антибактериальных препаратов

Возраст больного	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Новорожденные	Стрептококк группы В, <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> и др.)	Ампициллин + Гентамицин (в том числе и при листериозе) Амоксициллин/клавуланат $\pm$ АГ Ампициллин/сульбактам $\pm$ АГ	Цефотаксим $\pm$ Гентамицин $\pm$ Ампициллин, Имипенем
От 1 до 3 мес.	Вирусы (респираторно-синтициальный, парагриппа, энтеровирусы), <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> и др.), <i>H. influenzae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат Ампициллин $\pm$ Макролид	ЦС II–III
От 3 мес. до 5 лет	Вирусы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Внутрь: Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Макролид	Внутрь: Цефуроксим $\pm$ Макролид Парентерально: Ампициллин, ЦС II–IV, Карбапенем
Старше 5 лет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	Внутрь: Амоксициллин Макролиды	Внутрь: Амоксициллин/клавуланат, Цефуроксим Парентерально: ЦС II–IV, Карбапенем, Линкозамид
Пневмония, осложненная плевритом и деструкцией	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. aureus</i>	Парентерально: Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам	Парентерально: ЦС II–IV, Цефазолин + АГ, Линкозамид + АГ, Карбапенем

Сокращения: ЦС II–IV (цефалоспорины 2–4 генерации (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефепим), АГ — аминогликозид (нетилмицин, амикацин))

(метициллин-резистентный золотистый стафилококк) рекомендуется использование ванкомицина или линезолида (детям старше 5 лет), причём последнему отдают предпочтение вследствие особенностей его легочной фармакокинетики.

В амбулаторных условиях детям, не получавшим антибактериальных препаратов в течение предшествующих 3 месяцев, оптимально назначение внутрь амоксициллина или макролида. Амоксицилин — препарат выбора для орального лечения у детей младше 5 лет. Рекомендуется применять дозы амоксициллина 45–90 мг/кг/сутки. Для лечения внебольничной пневмонии амоксициллин применяется в дозе 45 мг/кг в сутки. В регионах с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и у детей с риском того, что заболевание вызвано резистентным штаммом (возраст до 2 лет, антибактериальная терапия за последние 3 месяца, посещение детских дошкольных учреждений и нахождение в детских образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием) рекомендуется использование дозы амоксициллина в 2 раза больше — 80–90 мг/кг в сутки. Возможно одновременное назначение формы амоксициллина/клавуланата со стандартным содержанием амоксициллина (4:1) в стандартных дозировках — 40–45 мг/кг (по расчету на амоксициллин) и дополнительно амоксициллина — 40–45 мг/кг.

Больным, при наличии фоновых заболеваний или принимавшим антибактериальные препараты в предшествующие 3 месяца, назначается амоксициллина/клавуланат, в монотерапии или в сочетании с макролидами (джозамицин, азитромицин).

Макролиды также должны использоваться, при подозрении на микоплазменную или хламидийную пневмонию. Поскольку микоплазменная пневмония более распространена у детей старшего возраста, то макролиды как основные антибактериальные препараты могут использоваться в терапии у детей старше 5 лет.

В стационаре детям с сопутствующими заболеваниями или принимавшие последние 3 мес. антибактериальные препараты назначаются ингибиторзащищенные аминопенициллины амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или цефуроксим аксетил в сочетании с макролидами, а в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) цефтриаксон, цефотаксим или Сульперазон + макролид (Таблица 2)

Антибактериальную терапию больным ВП, находящимся в стационаре, необходимо начинать в течение

первых 2 часов после госпитализации и в течение 1 часа от момента поступления в ОРИТ. При тяжелых формах ВП или если ребенок неспособен принимать препараты внутрь (например, из-за рвоты) они должны назначаться только внутривенно. По улучшению состояния рекомендуется оральный прием антибиотика — ступенчатая терапия. Ступенчатая антибактериальная терапия ВП предполагает 2-этапное применение антибиотиков: начало лечения с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента.

У больных с тяжелой пневмонией комбинированная антибактериальная терапия, т.е. одновременное применение двух антибактериальных препаратов, дает лучшие результаты, чем монотерапия.

Оценка эффекта от назначенного антибактериального лечения проводится через 24–48 часов от начала терапии. Лечение пневмонии требует использования достаточных доз эффективного антибиотика в течение оптимального периода времени. В большинстве случаев продолжительность лечения колеблется в пределах от 7 до 14 дней. В последние годы наблюдается тенденция к сокращению сроков использования антибактериальных препаратов, даже при тяжелом варианте течения ВП. Сравнительный анализ трех и пяти дней терапии одним и тем же антибиотиком по поводу нетяжелой пневмонии обнаружили статистически незначимые различия в уровнях клинического выздоровления на момент окончания лечения, неудачи лечения на момент окончания терапии и уровне рецидива через 7 дней после клинического выздоровления. Эксперты Российского респираторного общества и ATS/IDSA предлагают минимальную продолжительность потенциально эффективной антибактериальной терапии в течение 5 дней.

Другие направления терапии

Пациенты, насыщение кислородом которых составляет меньше чем 92%, при вдыхании воздуха, должны лечиться кислородом, подаваемым интраназально или лицевой маской, чтобы поддержать насыщение кислородом выше 92 %. **Постельный режим** рекомендуют только на лихорадочный период. Быстрая обратная динамика клинических симптомов позволяет переводить ребенка на общий режим. Обязательно проветривание помещений. Выраженных потерь

Таблица 2. Эмпирическая АБТ внебольничной пневмонии у детей в стационаре

Место лечения больных (тяжесть)	АБП выбора
Соматическое отделение	
Дети с сопутствующими заболеваниями или принимавшие последние 3 мес. АБП	ИЗП + макролид (в/в*) или ЦП – 2 + макролид (в/в*)
Отделение интенсивной терапии	ИЗП или ЦП-3 + макролид (в/в*) или ИЗЦП-3 + макролид (в/в*)

* Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение АБП внутрь. Ингибиторзащищенные пенициллины (ИЗП) — амоксициллин/клавуланат; Цефалоспорины второго поколения (ЦП-2) цефуроксим; Цефалоспорины третьего поколения (ЦП-3) цефтриаксон, цефотаксим; Ингибиторзащищенные цефалоспорины третьего поколения (ИЗЦП-3) — сульперазон

жидкости при пневмонии не наблюдается (кроме потерь на перспирацию), поэтому оральная гидратация назначается по физиологической потребности у всех больных с неосложненной пневмонией и у 80–90% больных осложненной пневмонией. Пациентам, с интоксикацией и тяжелой пневмонией, может потребоваться внутривенное вливание жидкостей (не более 20/40 мл/кг массы тела) под контролем диуреза, электролитов сыворотки крови, гематокрита. **Антипиретики** (парацетамол, ибупрофен) при пневмонии используют ситуационно. Назначать их планово абсолютно противопоказано, т.к. они создают иллюзию благополучия и затрудняют оценку эффективности антибактериального лечения. Доказательств влияния физиотерапии на течение ВП в настоящее время недостаточно. **Муколитическая и отхаркивающая терапия.** Препараты, снижающие вязкость мокроты и улучшающие откашливание, показаны при появлении у больного интенсивного малопродуктивного кашля, ухудшающего состояние пациента. Показано, что амброксол усиливает проникновение в легочную ткань антибиотиков, таких как амоксициллин и эритромицин и стимулирует синтез сурфактанта, тем самым повышая эффективность антибактериальной терапии при бактериальных процессах в легких и улучшая эвакуацию бронхиального секрета. **Бронхоспазмолитическая терапия.** Применение бронхолитических средств показано при наличии сопутствующего бронхообструктивного синдрома (БОС) или при возникновении пневмонии у больного бронхиальной астмой. БОС может возникнуть при инфицировании больных микоплазмой или хламидией, а также при некоторых вирусных заболеваниях. Показано применение бета-2-агонистов короткого действия в виде монотерапии или в составе комбинированных лекарственных препаратов (Беродуал). Длительность терапии определяется клинической симптоматикой. Возможно использование оценки эффекта от применения препарата Беродуал для дифференциальной диагностики пневмонии и других нозологических форм, протекающих с бронхообструктивным синдромом.

Профилактика. В основе профилактики внебольничной пневмонии лежит предупреждение первичных форм пневмококковой инфекции, включая вакцинацию, а также иммунизация против гриппа и ОРЗ.

В подготовке документа принимали участие: Абатуров А. Е. (Днепропетровск), Андрианова Е. Н. (Москва), Антипкин Ю. Г. (Киев), Ашерова И. К. (Ярославль), Батожаргалова Б. Ц. (Чита), Бойцова Е. В. (С-Петербург), Больбот Ю. К. (Днепропетровск), Бондарь Г. Н. (Владивосток), Василевский И. В. (Минск), Васильева Е. И. (Иркутск), Величковский И. В. (Минск), Волков И. К. (Москва), Геппе Н. А. (Москва), Донос А. А. (Кишинев), Дронов И. А. (Москва), Дука Е. Д. (Днепропетровск), Ермакова И. Н. (Тверь), Заболотских Т. В. (Благовещенск), Ильенкова Н. А. (Красноярск), Кожевникова Т. Н. (Тула), Козлова Л. В. (Смоленск), Кондюрина Е. Г. (Новосибирск), Лютина Е. И. (Новокузнецк), Майданник В. Г. (Киев), Маланичева Т. Г. (Казань), Малахов А. Б. (Москва), Манеров Ф. К. (Новокузнецк), Мельникова И. М. (Ярославль), Мещеряков В. В. (Нижевартовск), Мизерницкий Ю. Л. (Москва), Мокина Н. А. (Самара), Неретина А. Ф. (Воронеж), Одинец Ю. В. (Харьков), Олехнович В. М. (Сургут), Побединская Н. С. (Иваново), Постников С. С. (Москва), Прохоров Е. В. (Донецк), Розина Н. Н. (Москва), Романенко В. А. (Челябинск), Рывкин А. И. (Иваново), Савина Н. В. (Якутск), Самсыгина Г. А. (Москва), Середа Е. В. (Москва), Симанова Т. В. (Ижевск), Скачкова М. А. (Оренбург), Сорока Н. Д. (С-Петербург), Сорокина Е. В. (Москва), Спичак Т. В. (Москва), Таточенко В. К. (Москва), Узакбаев К. А. (Бишкек), Узунова А. Н. (Челябинск), Федоров А. М. (Москва), Файзуллина Р. М. (Уфа), Царькова С. А. (Екатеринбург), Чепурная М. М. (Ростов-на-Дону), Шабалов Н. П. (С-Петербург), Шилко В. И. (Екатеринбург).

1. *Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика: науч.-практ. программа / Рос. респиратор. о-во, Федер. педиатров стран СНГ, Моск. о-во детских врачей; [рук. проекта А. Г. Чучалин]. М.: Оригинал-макет, 2011. 63 с*

Фрагмент главы 6 «Болезни органов дыхания» (В. К. Таточенко совместно с М. Д. Бакрадзе) справочника «Педиатру на каждый день»

6.2.4. Ухо, параназальные синусы и их патология

Отит наружный (Н60) — возникает при инфицировании слухового прохода при попадании в него воды (особенно в плавательном бассейне), вследствие его травмы (в т.ч. при чистке уха), экзематизации. Этиология — кишечная палочка, протей, псевдомонады, реже грибы-аспергиллы, при фурункуле (Н60.0) — стафилококк. Симптомы: зуд, боли (в т.ч. при давлении на козелок), грязного вида выделения.

Лечение: капли с полимиксином В, ГКС (для снятия отека), при грибах — с клотримазолом, промывание 2,5% р-ром уксусной кислоты. При фурункуле — оксациллин, Ам/Кл, ванкомицин, подсушивание феном.

Отит средний (Н65, Н66) у детей до 3 лет осложняет до половины РС- и аденовирусных инфекций и до 1/3 гриппозной, парагриппозной, рино- и энтеровирусных инфекций. Вирусы вызывают «катаральный отит» — с гиперемией барабанной перепонки (б. п.) без ее выбухания, бактерии (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, реже БГСА, стафилококк или *M. catarrhalis*) — гнойный отит с резкой гиперемией б. п., отсутствием контуров, ее выбуханием, часто — с перфорацией. При «среднем отите с выпотом» за неизменной б. п. виден экссудат — результат снижения проходимости Евстахиевой трубы. При повторных отитах, у детей из ДДУ, а также получавших ранее АБ, флора часто устойчива к препаратам 1-го выбора. Рецидивирующий отит в возрасте до 5 лет обычен, у этих детей отмечают обилие пневмотропной флоры в носоглотке; после 5 лет рецидивирующий отит может указывать на иммунодефицит.

Симптомы: «беспричинное» повышение T° , боли в ухе, отказ от еды, при гнойном отите — гноетечение. Осложнения: антрит, мастоидит, отогенный менингит. Диагноз подтверждает отоскопия, при трудности дифференцировать катаральный и гнойный отит в пользу последнего говорят лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$ (ППР 85%), СРБ >60 мг/л (ППР 79%), ПКТ >2 нг/мл (ППР 94%); но и более низкие цифры маркеров не позволяют исключить гнойный отит (ПОР — 64, 62 и 74% соответственно).

Лечение: У детей 2 лет с ОРВИ и отоскопическими признаками катарального отита допустима отсрочка с АБ на 1–2 дня, однако АБ-терапия всех больных средним отитом сокращает длительность клинических симптомов (к 3-му дню — с 44,9 до 18,6%). Препарат выбора — амоксициллин (Флемоксин Соллютаб — дозы

— табл. 6.2.4.) или Ам/Кл (Флемоклав Соллютаб), вводят детям 2 лет 5–7 дней, <2 лет — 7–10 дней. Показания к парацентезу: гнойный отит с сохранением T° , выбухания б. п. «Средний отит с выпотом» лечения АБ не требует.

Местное лечение: возвышенное положение (для улучшения оттока), тепло (влажный компресс), обезболивающие капли с лидокаином (Отипакс); капли с АБ при целой барабанной перепонке эффекта не дают, местное действие ГКС сомнительно; при перфорации капли в ухо применять опасно.

Профилактика рецидивов отита — бактериальные лизаты; пневмококковая вакцина (Превенар, Пневмо23). При гриппе осельтамивир вдвое снижает частоту отитов, особенно в возрасте 1–5 лет.

Синусит (J01). Вирусное воспаление синусов выявляется у 70% детей с ОРВИ, оно разрешается за 2–3 нед параллельно др. симптомам и не требует терапии. Диагноз бактериального (негнойного) синусита (верхнечелюстной — гайморит, решетчатой — этмоидит, лобной — фронтит) оправдан только в сроки 10–14 дней после начала ОРВИ, если есть заложенность носа, T° , упорный кашель (затекание слизи), боли, чувство давления в области пазух, затемнения пазух или утолщения слизистой.

Рецидивирующим синусит считается при 2–4 обострениях в год, хроническим — при сохранении симптомов >3 мес после ОРВИ — при гипертрофии аденоидов, муковисцидозе или синдроме Картагенера.

Гнойный синусит — острейшее воспаление — обычно верхнечелюстного и этмоидального синуса с развитием субпериостального абсцесса, орбитального целлюлита. Вызывается *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, анаэробами, есть данные о повышении роли *S. anginosus* (из группы *S. viridans*). Характерны гиперемия с отеком тканей орбиты (орбитальный целлюлит) и щеки, T° , интоксикация.

Лечение: в первые 2 нед ОРВИ — средства от насморка.

Бактериальный синусит: АБ (Табл. 6.2.4.) 2–3 нед Тепло или УВЧ на пазухи, орошение носа гипертоническим (2–4%) р-ром натрия хлорида в дренажном положении, Ринофлуимуцил при густом отделяемом.

Гнойный синусит: неотложная терапия АБ: в/в Ам/Кл (или цефазолин) 100 мг/кг/сут или ванкомицин 40 мг/кг/сут + АГ, операция при нагноении.

Хронический синусит: Ам/Кл (Флемоклав Соллютаб) или ЦС2 4 нед + назальные ГКС (или р. о. метилпреднизолон 1 мг/кг/сут с уменьшением дозы — 2 нед) + дренаж положением или с помощью отсоса; к пункции пазух приходится прибегать редко.

Таблица 6.2.4. Антибиотики при отите и синусите

Форма	Возбудитель	Стартовый препарат	Замена при неэффективности
Отит средний острый. Синусит бактериальный	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , БГСА	Р. о. амоксициллин 50–100 мг/кг/сут, при аллергии к лактамам — джозамицин 40 мг/кг/сут	В/в Ам/Кл, цефуроксим, цефтриаксон
Синусит гнойный	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae b</i>	В/в Ам/Кл, цефтриаксон или оксациллин (цефазолин) + АГ	В/в ванкомицин
Отит, синусит — у леченых АБ детей	<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Р. о. Ам/Кл 100 мг/кг/сут, цефуроксим аксетил, в/в — цефтриаксон	По чувствительности флоры

Загадка Леонардо да Винчи

профессор, д. м. н. Дворецкий Л. И.

*Пророк, иль Демон, иль Кудесник
Загадку вечную храня,
О, Леонардо, ты — предвестник
Еще неведомого дня.
Смотрите вы, больные дети
Больных и сумрачных веков,
Во мраке будущих столетий
Он непонятен и суров*

Д. Мережковский.

На каменной плите французского замка Амбуаз написано, что здесь находятся останки Леонардо да Винчи с датами рождения и смерти, но без указаний того, кто такой был этот самый Леонардо да Винчи. Действительно, обозначить род деятельности и профессиональную принадлежность этого человека довольно трудно. Ведь он, будучи величайшим художником, занимался математикой и гидромеханикой, геологией и физической географией, метеорологией и химией, астрономией и ботаникой, анатомией и физиологией человека и животных. Что для него было ближе всего и в чем же он особенно преуспел? Как в одном человеке могло сочетаться столько способностей и талантов, граничащих с гениальностью? Среди множества загадок Леонардо эта, пожалуй, одна из главных. Если обратиться только к двум видам его деятельности — живописи и медицине, то можно утверждать, что среди всех художников как его эпохи, так и последующих времен Леонардо был одним из первых, кто сочетал в себе (быть может не случайно) увлечения живописью и анатомией. Более того, он понимал, что художнику необходимо изучать медицину и, прежде всего, анатомию человека, пытаюсь воплотить найденное и увиденное в блестяще выполненных им многочисленных рисунках. Всеобъемлющий характер деятельности этого великого художника и ученого стал очевиден только тогда, когда были исследованы разрозненные рукописи из его наследия. Леонардо посвящена колоссальная литература, подробнейшим образом изучена его жизнь. И, тем не менее, многое в его творчестве остается загадочным и по-прежнему продолжает будоражить умы людей.

Гений Леонардо подавляет, вызывая невольно некую робость и смущение у каждого, кто берет на себя смелость писать об этом гиганте, вторгаться в его жизнь и, тем более, подвергать анализу его творчество. Нужно обладать не только специальными знаниями в соответствующих областях философии, истории, науки, искусства, но и отдавать себе отчет, в неосцимости вклада Леонардо в эти сферы жизни человека с позиций современного состояния естественных и других наук. Поэтому мы делаем лишь робкую попытку взглянуть на жизнь и творчество Леонардо да Винчи в контексте тематики данной книги.

Жизнь и болезнь

Аура нетривиальности вокруг этого человека возникла уже с момента появления его на свет. Леонардо родился в местечке Винчи, недалеко от Флоренции. Он оказался внебрачным сыном зажиточного нотариуса и простой крестьянки, что в известной степени не могло не повлиять на его дальнейшую карьеру. Леонардо не имел фамилии в современном смысле; «да Винчи» означает просто «из городка Винчи». Полное его имя — Leonardo di ser Piero da Vinci (итал.), то есть «Леонардо, сын господина Пьеро из Винчи».

С раннего детства выявилось, что он оказался амбидекстром (владеющим одинаково правой и левой руками без выделения ведущей) и страдающим дислексией (избирательное нарушение способности к овладению навыком чтения при сохранении общей способности к обучению). А тут еще отец замечает у мальчика необычайные способности в живописи и отдает его в одну из известных мастерских художника и скульптора Андреа Веррокьо, что стало важным этапом в жизни и формировании художественного мира Леонардо. В этой мастерской он проведет 12 лет. Вскоре Леонардо становится членом гильдии святого Лукаса, объединявшей врачей, аптекарей и художников. В этом было некое предзнаменование того, что в будущем занятия живописью и медициной станут основной деятельностью и страстью Леонардо. Гильдия находилась в госпитале Санта Мария Нуова, который, как и все госпитали во Флоренции отличался чистотой, четкой организацией работы, подбором образованных врачей и прислуги. Вполне вероятно, что именно в этом госпитале Леонардо начинает с большим усердием изучать анатомию человека.

Однако, во Флоренции Леонардо не находит должного применения своим способностям ни как ученый-инженер, ни как живописец и около 1482 г. он поступает на службу к миланскому герцогу Лодовико Моро. Примечательно, что сам Леонардо позиционировал себя в первую очередь как военного инженера, зодчего, специалиста в области гидротехнических работ и только потом как живописца и скульптора. Первый миланский период творчества Леонардо (1482–1499 гг.) оказался наиболее плодотворным. Мастер зани-

мался архитектурой и скульптурой, обратился к фреске и алтарной картине. На протяжении более десяти лет он работал над конной статуей Франческо Сфорца, отца Лодовико Моро, но она так и не была отлита в бронзе. Более того, к сожалению для потомков, глиняная модель монумента в натуральную величину, установленная в одном из дворов герцогского замка, была уничтожена французскими войсками, захватившими Милан. После захвата Милана французскими войсками Леонардо покидает город. Начинается пора его скитаний: Флоренция, Рим, снова Милан. Наконец, серьезно повздорив со своим вечным соперником Микельанджело, Леонардо да Винчи переезжает по приглашению французского короля Франциска I во Францию, как оказалось уже навсегда. Король предоставляет ему поместье Сен Клу, находящееся недалеко от королевского замка Амбуаз, где Леонардо и окончил свой жизненный путь, проведя последний год жизни в постели.

Вот как Дж. Вазари описывает последние дни жизни Леонардо: «Наконец достиг он старости; проболел многие месяцы и, чувствуя приближение смерти, стал усердно изучать все, что касалось религии, истинной и святой христианской веры, а засим с обильными слезами исповедался и покаялся и, хотя и не в силах был стоять на ногах, все же, поддерживаемый руками друзей и слуг, пожелал благоговейно причаститься св. даров вне своей постели. Когда же прибыл король, который имел обыкновение часто и милостиво его навещать, Леонардо из почтения к королю, выпрямившись, сел на постели и, рассказывая ему о своей болезни и о ее ходе, доказывал при этом, насколько он был грешен перед Богом и перед людьми тем, что работал в искусстве не так, как подобало. Тут с ним случился припадок, предвестник смерти, во время которого король, поднявшись с места, придерживал ему голову, дабы этим облегчить страдания и показать свое благоволение. Божественнейшая же его душа, сознавая, что большей чести удостоится она не может, отлетела в объятиях этого короля — на семьдесят пятом году его жизни». Описанные Дж. Вазари последние минуты жизни Леонардо были запечатлены Д. Энгром на картине «Король у постели умирающего Леонардо да Винчи» (рис. 1).



Рис. 1. Д. Энгр. Король Франциск I у постели умирающего Леонардо да Винчи

Эта картина великого мастера стала знаком величайшего уважения к Леонардо и преклонения перед гением художника, которого Энгр водрузил на пьедестал рядом с монархом. Впрочем, убедительных доказательств присутствия короля у постели умирающего Леонардо, кроме описания Вазари, не существует.

Далее Дж. Вазари продолжает: «...утрата Леонардо сверх меры опечалила всех, кто его знал, ибо не было никогда человека, который принес бы столько чести искусству живописи. Блеском своей наружности, являвшей высшую красоту, он прояснял каждую омраченную душу, а словами своими мог склонить к «да» или «нет» самое закоренелое предубеждение. Силой своей он способен был укротить любую неистовую ярость и правой рукой гнул стенное железное кольцо или подкову, как свинец. В своем великодушии он готов был приютить и накормить любого друга, будь он беден или богат, лишь бы только он обладал талантом и доблестью. Одним своим прикосновением он придавал красоту и достоинство любому самому убогому и недостойному помещению. Потому-то рождение Леонардо поистине и было величайшим даром для Флоренции, а смерть его — более чем непоправимой утратой».

Предполагают, что Леонардо да Винчи перенес нарушение мозгового кровообращения, поскольку биографы указывают на то, что у него отнялась правая рука и он с трудом передвигался, хотя и без посторонней помощи. Это лишило мастера возможности осуществить постоянную и великую мечту всей своей жизни — соединить в одно целое все сферы человеческого знания. Интересно, что, упоминая о параличе правой руки у Леонардо, его современники, в частности Антонио Бетис, ничего не сообщают о нарушении речи у художника. Действительно, о полной сохранности речи у Леонардо свидетельствует посещение его кардиналом, которому художник показывал свои картины, давая соответствующие комментарии без всякого затруднения. Между тем, если предположить вероятность нарушения мозгового кровообращения в качестве причины паралича правой руки, то следовало бы ожидать и речевые расстройства в силу локализации очага поражения в левом полушарии, где и находится, как известно, центр речи. В то же время биографы ссылаются на одно из писем Леонардо, написанное типичным подчерком левой руки через год после посещения его кардиналом. Это могло свидетельствовать с одной стороны о сохранении парализации правой руки, а с другой — о нормальном функционировании левой руки художника. Описанная ситуация позволяет предполагать, что речевой центр у Леонардо локализовался в правом полушарии головного мозга. Об этом могут свидетельствовать некоторые документы о «леворукости» художника. Напомним, что с ранних лет Леонардо был «двуруким» и одинаково уверенно держал перо общепринятым способом как в правой, так и в левой руке. В первое время при беглом письме левой рукой Леонардо изображал левосторонние своеобразные завитушки, от которых он отказался на третьем десятилетии своей жизни. В его записях и изображениях кривых линий, штриховки теней проявлялись особенности левой руки.

Штриховка знаменитых рисунков и эскизов Леонардо исполнялась постоянно снизу слева направо, на что указывали современники и ученики великого мастера. Один из его учеников свидетельствует, что Леонардо мог не только писать левой рукой, но и рисовать ею. В то же время, как указывают многие эксперты, Леонардо, будучи с рождения «амбидекстером», при случае использовал во время работы и правую руку.

В качестве объяснения причин подобного способа писания и рисования выдвигались различные гипотезы. Изучение и анализ доступных для рассмотрения документов приводило к самым неожиданным предположениям и рассуждениям. Так, предполагали, что художник защищал себя от плагиата и несанкционированного распространения своих работ и изобретений. Кроме того, он также пытался, по-видимому, скрыть от церкви свои материалы о вскрытии трупов, хотя авторы таких предположений не могли быть не осведомлены о том, что анатомирование трудов производилось Леонардо, как правило, в больницах, принадлежащих церкви.

Что касается основной причины нарушения мозгового кровообращения, то может обсуждаться с наибольшей вероятностью атеросклеротическое поражение и тромбоз сосудов головного мозга. Но есть еще одна версия случившегося с художником. В 1517 году Леонардо, участвующий в осушении болот, перенес какое-то лихорадочное заболевание, которое с наибольшей вероятностью можно было расценивать как малярию. Одним из проявлений малярии является развитие гемолиза (разрушение красных кровяных клеток), сопровождающегося повышенным риском тромботических осложнений, в частности тромбозами сосудов головного мозга и внутренних органов.

Последние дни Леонардо, как, впрочем, и вся его жизнь, окутаны множеством тайн. Как писал знаменитый его биограф Вазари, с приближением смерти Леонардо, никогда не отличавшийся набожностью, «пожелал, чтобы ему как можно подробнее рассказали о католических обрядах и обо всех правилах благодатной и святой христианской религии». Что это было? Раскаяние и чувство вины перед Богом, перед людьми? Или еще какие-то тайны, которые мучили его перед смертью и которые он так и унес с собой в могилу? По свидетельству того же Вазари, последние дни Мастера были исполнены покаяния и он просил прощения «у Бога и людей за то, что слишком многое оставил незаконченным». В самом деле, на сегодняшний день известно лишь семнадцать картин Леонардо, большинство из которых так и остались незаконченными, в том числе и такие знаменитые, как «Тайная вечеря» и «Джоконда». Многие биографы высказывали различные версии относительно причин незавершенности его картин. Сам Леонардо никогда не спешил заканчивать произведение, ибо как он утверждал, неоконченность – обязательное качество жизни, окончить – значит убить! Медлительность творца была притчей во языцех, он мог сделать два-три мазка и удалиться на много дней из города, например, благоустраивать долины Ломбардии или создавать аппарат для ходьбы по воде. Почти каждое из его значительных произведений – «незавершенка».

Многие были испорчены водой, огнем, варварским обращением, но художник их не исправлял.

Фрейд о Леонардо

Ни один из биографов Леонардо не упоминает не только о связях его с женщинами, но и вообще о каком-либо интересе, который бы проявлял художник к прекрасному полу. Он отказывался принимать участие в мужских похождениях и поисках приключений. Он даже не любил обычных циничных мужских разговоров о женщинах и избегал их с чувством непреодолимой стыдливости. Казалось довольно странным, что умудренный жизненным опытом человек, бестрепетный исследователь тайн природы, провожавший людей на смертную казнь только для того, чтобы следить за выражением последнего ужаса на лице обреченного, настолько терялся даже от легкомысленной шутки, не зная, куда девать глаза и краснея, как мальчик. Леонардо почти никогда не говорил о женщинах, но однажды сказал, что люди поступают с ними также беззастенчиво, как с животными. Что же касается любовных отношений, достоверных сведений на этот счет нет, поскольку Леонардо тщательно скрывал эту сторону своей жизни. Правда, по некоторым версиям, у Леонардо была связь с Чечилией Галлерани, фавориткой Лодовико Моро, с которой он написал свою знаменитую картину «Дама с горностаем».

Многие считают, что художник был настолько поглощен в течение всей своей жизни механикой и геометрией, что не находил времени для любви. В же время он едва ли был совершенным девственником, поскольку должен был хотя бы раз вступить в сексуальную связь с женщиной если не для наслаждения, как это совершают простые смертные, то хотя бы из любопытства для научных наблюдений по анатомии и физиологии, исследуя таинство любви так же бесстрастно с математической точностью, как и все другие явления природы. В то же время многими современниками и исследователями жизни и творчества Леонардо высказываются предположения о гомосексуальной ориентации мастера, в частности о связи с самим мэтром Вероккьо, его учеником Салаино и некоторыми другими молодыми людьми. Однажды обвинение Леонардо в гомосексуализме приняло серьезный оборот. Он был обвинен вместе с тремя другими мужчинами, среди которых был и родственник Лоренцо Медичи, в совершении развратных действий с 17-летним Якопо Сартарелли, позировавшим в мастерской Верроккьо. Дело было передано в суд и в случае доказательства предъявленного обвинения закон предусматривал смерть на костре. К счастью, суд не нашел убедительных доказательств и обвинение было полностью снято. Однако оправдательный приговор несколько не избавил Леонардо от закрепившейся за ним репутации гомосексуалиста. С тех пор сексуальная ориентация Леонардо не дает покоя исследователям его жизни и творчества. И конечно же, психофизиологическими особенностями Леонардо не мог не заинтересоваться сам Зигмунд Фрейд, ставшего автором знаменитого эссе «Леонардо да Винчи и его воспоминания о детстве» (1910), Эссе Фрейда

посвящено анализу воспоминаний Леонардо о своем детстве, отображенных в дневниках, в которых художник оставил запись: «Пожалуй, самым ранним моим воспоминанием является видение хищной птицы, севшей на край моей колыбели, открывшей мой рот своим хвостом и начавшей хлестать меня этим хвостом по губам». Как утверждает Фрейд, этот эпизод является на самом деле не воспоминанием детства, а возникшей позднее сексуальной фантазией, перенесенной на подсознательный уровень. Сами же сексуальные фантазии, согласно Фрейду, «лишь повторяют в различной форме ситуацию, в которой все мы в раннем детстве чувствовали приятное, — когда мы были на руках у матери и сосали ее грудь».

Далее Фрейд пытается объяснить механизмы, лежащие в основе гомосексуальности, как это было у Леонардо: «подавляя свою любовь к матери, гомосексуал сохраняет ее на подсознательном уровне и подсознательно же стремится сохранять верность ей. Будучи поклонником мальчиков и влюбляясь в них, он избегает женщин, храня, таким образом, верность матери... Мужчина, который, как кажется, интересуется только мужчинами, на самом деле испытывает влечение к женщинам, как и любой нормальный мужчина; но в каждом случае он спешит перенести возбуждение, полученное от женщины, на мужчину, и эта ситуация воспроизводится раз за разом благодаря приобретенному гомосексуальному устройству его подсознательной психики».

В своей работе «Леонардо да Винчи. Воспоминания детства» З. Фрейд использовал картину «Святая Анна с Мадонной и младенцем Христом» для анализа личности Леонардо и его гомосексуальных наклонностей с помощью метода психоанализа. В картине, так и не законченной Леонардо, использован мало распространенный сюжет, известный как «Анна-втроем», когда Мария сидит на коленях у святой Анны и держит на руках младенца Иисуса. Христос обнимает ягненка, символизирующего его будущие страдания, а Мария пытается сдержать его (рис.2).

После выхода в свет упомянутого эссе Фрейда великий мастер эпохи Возрождения стал рассматриваться в качестве человека, оказывающего сильное влияние (может быть, и положительное, но, скорее всего отрицательное) на современную гей-психологию. Подобное фрейдовское, хотя и небесспорное, по мнению специалистов, прочтение образа Леонардо продолжает и по сей день оказывать большое влияние на современных геев и лесбиянок. Но есть и другое, более сильное влияние, обусловленное собственно личностью самого Леонардо. Это влияние человека неукротимой созидательной энергии и проницательности, человека, чья гомосексуальность общепризнанно неразрывно связана с его гениальностью.

А может все-таки, Леонардо да Винчи был не только геем, но и отцом? По мнению итальянских ученых, у Леонардо да Винчи вполне вероятно мог быть незаконнорожденный сын. Эта версия прямо противоположна общепринятой, о том, что мастер эпохи Возрождения был геем. Алессандро Вещцози, директор музея в родном городе художника под Флоренцией, уверен, что Леонардо было 17 лет, когда у него родил-



Рис. 2. Леонардо да Винчи. Мадонна с Иисусом и Анной. Лувр.

ся сын Паоло. В письме от 1479 года болонский герцог Джованни Бентивольо пишет Лоренцо Чудесному о «Паоло, мальчике Леонардо да Винчи из Флоренции». «В деревне, где в то время проживало всего около 1 000 человек, сколько могло быть людей по имени Леонардо да Винчи?» — задается вопросом Вещцози. Письмо герцога впервые было опубликовано восемь лет назад еще одним ученым, изучающим жизнь Леонардо — Карло Педретти, но интерпретировалось по-другому: «Каждый мальчик, который появлялся рядом с Леонардо, всегда воспринимался как бой-френд», заявляет Вещцози, который, тем не менее, уверен, что речь идет именно о сыне. Правда, оговаривается: «Единственный документ не дает уверенности на все сто процентов». Кроме того, Вещцози ссылается еще на несколько набросков женщины, играющей с детьми, руки Леонардо. По мнению ученого, это доказывает то, что у великого художника был опыт отцовства.

Леонардо да Винчи или Андрей Везалий?

Леонардо, как никто другой среди художников, проявлял не только большой интерес к анатомическим исследованиям, но и первым сделал немало описаний строения различных частей тела человека. Живопись побудила его уже в юношеские годы ученичества углубленно изучать анатомию. Он посещал мастерскую, где производились вскрытия трупов с целью изучения строения мышц и суставов. В 1487–1495 гг. Леонардо начал серьезно заниматься анатомическими исследованиями во Флоренции и продолжил их в Милане, уделив при этом особое внимание не только строению, но также функциям скелета, мышц и внутренних органов.

Большую помощь Леонардо в изучении анатомии человека оказал преподававший в университете Павия Марко Антонио делла Торре, Этот врач и анатом,

по-видимому, был одним из первых, кто начал изучать медицину в свете учения Галена, пытаясь осветить новым истинным светом анатомию, окруженную до того времени густым мраком невежества. Художника и врача в их творческом союзе объединило общее стремление — заменить схоластическую анатомию арабских толкователей Гиппократ и Галена опытом и наблюдением над природой, исследовать строение живого тела. А для этого нужны были исследования соответствующих объектов. Между тем, добывание мертвых тел для анатомического исследования было в те времена делом не только трудным, но и опасным в связи с существовавшим запретом папы Бонифация VIII. Однако стремление к познанию не останавливало людей ни перед чем в добывании трупов: их покупали за большие деньги у палачей и больничных гробовщиков, отнимали силой, крали с виселиц, вырывали из могил на кладбищах. Именно в таких незаконных действиях впоследствии будет обвинен Леонардо своими братьями, не пожелавшими уступить ему долю наследства после смерти отца.

Не следует однако забывать, что Леонардо начал свои исследования в области анатомии человека не на пустом месте. Еще в XIII столетии король Фридрих II, основавший школу в городе Салерно, разрешил производить вскрытие тел казненных преступников несмотря на существовавшие тогда запреты церкви. Более того, практикующим хирургам Фридрих II даже запретил заниматься своей профессиональной деятельностью без изучения анатомии. Приблизительно в это же время в Болонье появилась школа, в которой проводилось вскрытие тел, если причины смерти оставались неясными. Первым, кто произвел за двести лет до Леонардо публичное анатомическое сечение двух трупов в Болонье был Мондино де Луцци, который выбрал для этого женщин, более близких, как он считал, к живой природе. Однако, по собственному признанию ученого, его настолько мучила совесть, что он не осмелился анатомировать голову, считавшуюся «обиталищем духа и разума». Основываясь на собственных анатомических исследованиях, Мондино де Луцци, преподававший в последующем в Болонском университете анатомию и хирургию, создал в начале XIV века «Анатомию», остававшейся фундаментальным трудом вплоть до времен Леонардо. Как видно, уже начиная с XIII века придавалось важное значение изучению медиками анатомии человека, которая начала преподаваться в университетах. Однако качество преподавания оставалось не столь высоким из-за отсутствия прежде всего иллюстративного материала, который тогда был представлен грубыми гравюрами на дереве и эстампами, передававшими приблизительно и не очень четко строение скелета и изображения внутренних органов. Даже изданный в 1495 году в Венеции при жизни Леонардо анатомический труд Иоганесса Кетамса был снабжен иллюстрациями в технике древних времен, хотя считался прогрессивным.

И вот здесь появился Леонардо, словно почувствовав, что настал его час, как анатома-художника новой фармации. Вклад в изучение анатомии Леонардо, как

художника, оказался неоценимым с точки зрения точности изображения различных анатомических структур, а главное возможности обучения анатомии на новом уровне. Ведь до Леонардо представители медицины мало интересовались анатомическими рисунками, а многие из них вовсе оспаривали их необходимость на страницах книг, считая, что они отвлекают студентов от текста. Но все рисунки Леонардо были настолько ясны и убедительны, что никто больше не смог отрицать значения этих рисунков в преподавании медицины и анатомии. По сей день анатомические рисунки в учебниках анатомии воссоздают по принципу, предложенному Леонардо да Винчи.

По свидетельству самого Леонардо, он создал 120 (!) альбомов с анатомическими рисунками, сделанных красным карандашом и заштрихованных пером, а также с изображением трупов, с которых он собственноручно сдирал кожу и которые срисовывал с величайшей тщательностью. На этих рисунках он изображал все кости, которые затем по порядку соединял сухожилиями и покрывал мышцами. При этом Леонардо тут же вписывал в разные места буквы, написанные в его манере неразборчивым почерком, левой рукой и на выворот. И, опять же, это была своеобразная шифровка Леонардо, чтобы его идеи раскрывались постепенно, по мере того, как человечество до них «дозреет». Изобретатель писал левой рукой и невероятно мелкими буквами, да еще и справа налево. Но и этого мало — он все буквы переворачивал в зеркальном изображении. Леонардо не подписывал своих произведений, но на них есть опознавательные знаки. Например, если вглядываться в картины, можно обнаружить символическую взлетающую птицу. Таких знаков, видимо, немало, поэтому те или иные его детища вдруг обнаруживаются через века. Так случилось со знаменитой мадонной Бенуа, которую долгое время в качестве домашней иконы возили с собой странствующие актеры.

Изображая анатомически предельно точно каждую часть человеческого тела, различные органы, кости, мышцы Леонардо развивал и совершенствовал технику рисования. Рисунки Леонардо отражают интерес мастера к механике движения тела, сгибанию и выпрямлению конечностей, особенностям походки и осанки человека. Большое внимание в своих рисунках Леонардо обращает на суставы позвонков — лишнее подтверждение желания исследовать двигательные функции человека. Поражает точная передача строения позвоночника — сравнимая с данными таких современных методов исследований, как компьютерная и магниторезонансная томография. Кстати, Леонардо первым определил число позвонков у человека и наиболее точно воспроизвел форму позвоночного столба. При этом отдельно изображались шейный отдел позвоночника, первый шейный позвонок — атлант (atlas), второй — осевой (axis) и третий. Схематично представлен спинной мозг, а также один из нервов каудальной группы. Леонардо да Винчи первым предположил, что мышцы шеи удерживают шейный отдел позвоночника наподобие канатов, удерживающих мачту корабля.

Проявляя интерес к строению человеческого тела и восхищаясь его анатомическим совершенством и пропорциональностью, Леонардо создал знаменитую иллюстрацию (ветрувий), доказывающую пропорциональность нашего тела. С раскинутыми руками и раздвинутыми ногами фигура человека вписывается в круг. А с сомкнутыми ногами и приподнятыми руками — в квадрат, при этом образуя крест. Такая своеобразная «мельница» дала толчок ряду разнообразных мыслей мастера. Так, Леонардо оказался единственным, от кого пошла проекты церквей, когда алтарь помещается посередине (пуп человека), а молящиеся — равномерно вокруг. Этот церковный план в виде октаэдра послужил еще одному изобретению гения — шариковому подшипнику.

Острый исследовательский ум побуждал Леонардо изучать при вскрытиях различные структуры, отвечающие за соответствующие функции, а гений художника и инженера-математика позволяли с абсолютной точностью воспроизводить сложные анатомические формы человека. Быть может, с помощью анатомирования трупов и изображения частей человеческого тела на бумаге Леонардо пытался постичь всю сложность не только строения человека, но также законы природы и тайны божества, сотворивших такое совершенство. В своей книге с рисунками, изображающими человеческие органы Леонардо написал на полях: «Да поможет мне Всевышний изучить природу людей, их нравов и обычаев, так же, как я изучаю внутреннее строение человеческого тела»

Анатомические рисунки Леонардо да Винчи отличались удивительной точностью и иногда опережали в этом отношении иллюстрации к выдающимся медицинским трактатам его времени. К сожалению, долгое время эти рисунки, представляющие несомненную ценность для обучения, не были доступными. Изучение рисунков Леонардо и его рукописей, большей частью зашифрованных началось лишь в конце XVIII века. До нашего времени дошло несколько сотен этих изображений, главным образом костной и мышечной систем (рис. 3).

Большая часть этих рисунков находилась в руках миланского живописца Франческо Мельци, ученика Леонардо, сопровождавшего его во Францию и перевезшего в Италию после смерти учителя завещанные ему рукописи и книги Леонардо. Именно от Мельци получил некоторые сведения о Леонардо его биограф Вазари, который встречался с Мельци в 1566 г. Кстати, кисти Мельци приписывается находящийся в Эрмитаже женский портрет (так называемая «Коломбина», а возможно и та самая знаменитая «Джоконда», о которой разговор пойдет ниже)

Рисунки Леонардо были настолько точны и в то же время так прекрасны, что трудно было решить, где кончается искусство и начинается наука. Вот что писал в своих заметках Мастер: «Тому, кто мне возразит, что лучше изучать анатомию на трупах, чем по моим рисункам, я отвечу: это было бы так. если бы ты мог видеть в одном сечении все, что изображает рисунок; но какова бы ни была твоя проницательность, ты увидел и узнал бы лишь несколько вен. Я же дабы иметь совершенное знание, произвел сечения более, чем

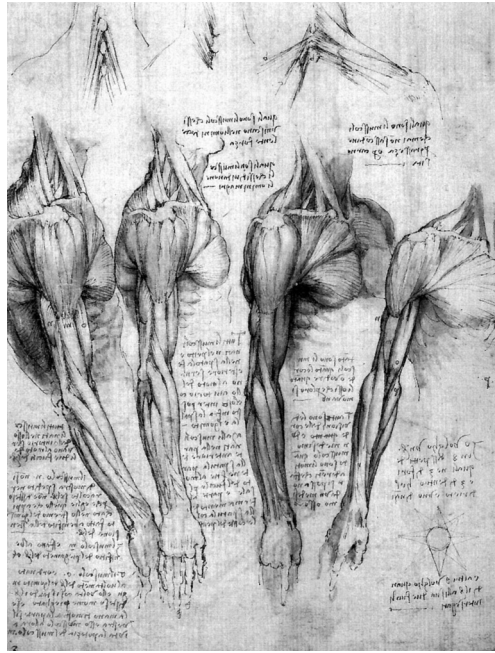


Рис. 3. Мускулатура верхнего плечевого пояса по рисункам Леонардо да Винчи

десяти человеческих тел различных возрастов, разрушая все члены, снимая до последних частиц все мясо, окружавшее вены, не проливая крови, разве только чуть заметные капли из волосяных сосудов. И когда одного тела не хватало, потому что оно разлагалось во время исследования, я рассекал столько трупов, сколько требовало совершенное знание предмета, и дважды начинал одно и то же исследование, дабы видеть различия. Умножая рисунки, я даю изображение каждого члена и органа так, как будто ты имел их в руках и, повертывая, рассматривал со всех сторон, внутри и снаружи, сверху и снизу».

В этих словах Леонардо предстает перед нами, как профессионал-анатом, владеющий в совершенстве методикой вскрытия тел, заложивший, быть может, основы сравнительной анатомии, опирающийся только на полученные в ходе секционных исследований данные. Изучая на трупах беременных женщин последовательные ступени развития зародыша в матке, Леонардо поражаюсь сходством в строении тел людей и животных, не только четвероногих, но также рыб и птиц, к которым художник испытывал особую привязанность. О высоком мастерстве вскрытий свидетельствуют минимальные кровотоечения, за исключением почти невидимых капель крови из мельчайших сосудов — капилляров, о существовании которых Леонардо уже тогда был осведомлен и называл их «волосяными сосудами» Он находил никому неизвестные, замурованные в соединительно-тканых участках тела тончайшие кровеносные сосуды и нервы, разветвления вен. Их находила, ощупывала скальпелем и обнажала его легендарная левая рука, которая была настолько сильной, что гнула подковы и настолько нежной, что ощущала тайную прелесть в улыбке Джоконды.

Анатом Леонардо проявил незаурядные знания в эпидемиологии, течении заболевания и лечебных мероприятиях при чуме, разразившейся в Милане в 1484

году, бушевавшей почти два года и унесшей тысячи человеческих жизней. Видя бессилие врачей остановить чуму, Леонардо делает, по-видимому, недалекое от истины и правильное с позиций врача заключение, что прописываемые лекарства только ускоряют смерть больных чумой. Леонардо имел в виду прежде всего слабительные средства и кровопускания, часто приводящие к фатальным исходам. Вот как он критически оценивает действия врачей: «Каждый человек ищет возможность оплатить хлопоты врача, чтобы тот смог дать отпор приходящему разрушению жизни. Итак, по всей видимости, врачи-состоятельные люди... Беспокойся о своем здоровье, и это будет наилучший способ твоей защиты от врачей. Ибо их микстуры всего лишь разновидность алхимии». Поражает не только «клиническая проницательность» Леонардо, но и понимание важной роли сопротивляемости организма при тяжелой инфекции, и, наконец, предвидение будущей коммерциализации врачебной деятельности.

Остается лишь сожалеть о потере медициной столь способного, незаурядного человека, каким был Леонардо, который так и не смог целиком посвятить себя медицине, получить соответствующее образование и применять свои знания на практике. Для профессиональной врачебной деятельности, разумеется, было необходимо получение соответствующего образования. Однако, путь в университет для Леонардо, рожденного, как известно, вне брака, был наглухо закрыт. В те времена незаконнорожденные не могли находиться вместе с так называемыми добропорядочными аристократами. Тем не менее, можно смело утверждать, что медицина в том понимании этой научной и прикладной специальности оставалась одной из граней его многогранной деятельности. Хотя, конечно, в сравнении с другими видами его деятельности достижения в области медицины были признаны менее значительными. В чем же преуспел в науке о человеке этот величайший представитель эпохи Возрождения?

Среди его достижений в области анатомии и физиологии можно назвать следующие:

- заключение об иерархической структуре нервной системы с основным центром в головном мозге
- заключение о том, что чувствительной к свету является именно сетчатка, а не хрусталики, как предполагалось ранее. Он изучал хрупкие структуры глаза с помощью изобретения новых методов рассекая глаз после фиксации его нагреванием в яичных белках
- описание атеросклеротических поражений сосудов и их возможная роль в сужении коронарных артерий. Более того, в развитии этих поражений он с редким предвидением предписывал значение избыточного поступления из крови «продуктов питания»
- идентификация сердца как мышцы и предположения о происхождении тепла в результате сердечной активности
- установление соответствия между артериальным пульсом и сокращением желудочков сердца, а также укорочения размеров желудочка во время сокращения
- развитие понимания механики движения и понятия о реципрокной иннервации антагонистических мышц
- эрекция мужского полового члена возникает вследствие наполнения его кровью, а не воздухом, как предполагалось ранее
- высказывание мнения, что вклад матери и отца в наследование признаков одинаков
- закрытие аортального клапана, при еще сокращающемся левом желудочке
- рассматривание функций организма с точки зрения механики; построение различных экспериментальных моделей, в частности стеклянной модели, позволяющей наблюдать движение крови в сердце.

Продолжение в следующем номере