

М. С. ПОЛЯК

АНТИБИОТИКИ В ПЕЧЕНИИ АНЭРОБНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



**Нестор-История
Санкт-Петербург
2017**

УДК 615.33

ББК 52.81

П54

Книга издана при содействии
ООО «Научно-исследовательский центр фармакотерапии» (НИЦФ)

Поляк М.С.

П54 Антибиотики в лечении анаэробных заболеваний. — СПб. : Нестор-История, 2017. — 192 с.

ISBN 978-5-4469-1149-3

Антибиотикотерапия является важным компонентом комплекса лечебных мероприятий при заболеваниях, вызванных облигатно анаэробными бактериями (родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Clostridium* и др.). На ее эффективность существенно влияют как особенности возбудителя патологии, так и самого процесса. Среди них: своеобразие чувствительности анаэробов к антибиотикам; нарастающая вторичная устойчивость к ним бактерий; тяжесть и быстрое развитие патологического процесса с обширной деструкцией тканей; смешанный характер микрофлоры и многое другое. Эти вопросы обсуждаются в книге. Обращено внимание на ограниченность лабораторного (микробиологического) обеспечения антибиотикотерапии анаэробных инфекций. Обобщена практика применения антибиотиков при заболеваниях, вызванных облигатно анаэробными микроорганизмами.

Книга рассчитана на лечащих врачей, клинических микробиологов, других медицинских работников, интересующихся вопросами антибиотикотерапии заболеваний человека.

ISBN 978-5-4469-1149-3



9 785446 911493

© Поляк М.С., 2017

© Нестор-История, 2017

ПРЕДИСЛОВИЕ

В этой небольшой книге речь пойдет о применении антимикробных лекарственных средств при инфекциях, вызванных облигатно анаэробными бактериями. Казалось бы, эта тема не нова. Анаэробные бактерии давно известны, их впервые назвал и описал еще Луи Пастер. Инфекции, ими вызванные, упоминаются в манускриптах, написанных в то время, когда ни о самих бактериях, ни об антибиотиках не имели представления. Первоначальное описание симптомокомплекса газовой гангрены принадлежит, как полагают, Амбруазу Парэ (XVI в.), хотя некоторые считают, что это произошло еще раньше. Серьезное внимание облигатные анаэробы привлекли в прошлом веке с его войнами, многочисленными травмами, но главное — с осознанием, что эти микробы «виновны» в разных и, порой, крайне тяжелых заболеваниях, связанных отнюдь не только с травмой. Стало очевидно, насколько разнообразны и возбудители, и вызванные ими инфекции. Сегодня никого не удивит диагноз анаэробный сепсис, анаэробный эндокардит, анаэробные поражения легких, суставов, костей, мягких тканей, паренхиматозных органов. И это не только (и даже не столько) клостридии, но и бактероиды, превотеллы и многие другие, о которых упоминается в этом издании.

А раз есть болезнь, раз есть микроб, ее вызвавший, то закономерно возникает вопрос о целесообразности антибиотикотерапии, о показаниях для назначения антибиотиков, об их выборе, дозировании, способах и режиме применения. Этиотропная терапия при заболеваниях, вызванных анаэробами, казалось бы, сегодня является традиционной практикой. Но критическое осмысление всего комплекса проблем, связанных с ее реализацией, свидетельствует о том, что далеко не всё решается на основании убедительных и сколь-нибудь всеобъемлющих данных. Скорее наоборот. Наши знания о самих микробах, об их чувствительности к антибиотикам, о механизмах и распространении резистентности анаэробов к антимикробным препаратам, об эффективности тех или иных

лекарственных средств, особенно в сравнительном плане, и о многом другом порой лимитированы, а иногда просто отсутствуют. Они не идут ни в какое сравнение с обширной информацией о действии антибиотиков на микробы, которые относятся к факультативным анаэробам (аэробам), таким как эшерихии, стафилококки, стрептококки и др. Облигатно анаэробные бактерии в своем большинстве — непростой объект для лабораторной оценки, начиная с момента их выделения до тестирования чувствительности. Не будет большим преувеличением сказать, что микробиологическая служба многих учреждений неохотно занимается исследованиями в этой области. Они требуют порой существенных трудовых, да и материальных затрат. Это способствует потере интереса к анаэробам и у клиницистов, если только нет очевидных симптомов анаэробной инфекции. А последнее — вариант необязательный и нечастый. Облигатно анаэробные бактерии разнообразны по чувствительности к антибиотикам. Широко распространено мнение об их вторичной резистентности к этой группе лекарственных средств, которая, как утверждают, растет с каждым годом. Изучение этого вопроса тоже, образно говоря, «делает первые шаги». И это несмотря на то что никто не ставит под сомнение необходимость назначения больным с анаэробной инфекцией только тех антибиотиков, к которым возбудитель чувствителен. Чаще всего проблема решается по шаблону: назначением узкого круга препаратов (метронидазол, клиндамицин и некоторые другие). В этой связи вопросы эмпирической терапии тоже являются дискутируемой проблемой.

Настоящая книга представляет собой попытку обобщить существующие данные, порой весьма противоречивые, об основах терапии анаэробных инфекций с использованием противомикробных лекарственных средств. Внимание сосредоточено на антибиотиках как важной составной (подчеркнем последнее слово) части комплексной терапии этих порой крайне тяжелых заболеваний. Другие пособия и лекарственные средства упоминаются только в том случае, если они влияют на активность этиотропных препаратов.

Автор сознательно избегал формата справочного издания или учебного пособия, оставляя за собой право излагать несопадающие мнения разных авторов, в том числе (в приемлемых случаях) собственное. Кроме того, книга рассматривается как необходимое дополнение к другим монографическим работам автора («Антибиотикотерапия. Теория и практика», «Антибиотикотерапия

проблемных инфекций. Преодоление резистентности», «Антибиотики в офтальмологии»), в которых тема антибиотикотерапии анаэробных заболеваний несправедливо упущена. В книге не рассматривается методология оценки чувствительности облигатно анаэробных бактерий к антибиотикам, поскольку она изложена в монографии «Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии».

Естественно, все замечания и предложения, касающиеся материалов данной работы будут приняты автором с признательностью.

Особенность антибиотикотерапии как наиболее распространенной формы этиотропной терапии заключается в наличии трех составляющих: лекарство–микроб–больной. Ее своеобразие — присутствие в качестве объекта лечебного действия возбудителя заболевания, микроорганизма. В патогенетической терапии в такой роли выступает сам больной. Эффективность антибиотикотерапии (или ее бесполезность) в первую очередь определяется адекватностью выбранного антимикробного препарата свойствам микроба-возбудителя, его восприимчивостью к действию антибиотика, наличием клеточных структур, к которым существует сродство у молекулы противомикробного соединения.

Анаэробные бактерии представляют собой особую группу микроорганизмов, заметим сразу же, очень разных по многим характеристикам, в том числе по патогенности и чувствительности к противобактериальным лекарственным средствам. Их своеобразие накладывает свой отпечаток и на выделение, и на идентификацию анаэробных микроорганизмов. Оно определяет особенности течения вызванных ими заболеваний и, соответственно, всего комплекса необходимых лечебных пособий, включая антимикробную фармакотерапию [5, 38, 41, 76, 129].

Анаэробы — микроорганизмы, способные существовать и размножаться в среде, не содержащей свободного кислорода. Понятие анаэробноза было введено еще Луи Пастером в XIX в. при изучении бактерий маслянокислого брожения. Однако и анаэробноз, и, соответственно, анаэробные бактерии многовариантны. Особый интерес представляют так называемые строгие (облигатные) анаэробы, которые, как утверждается, не только не нуждаются для жизнедеятельности (при получении энергии) в кислороде воздуха, но, наоборот, находятся в конфликте с этим элементом — в присутствии свободного кислорода перестают размножаться или даже гибнут.

Естественно, в данной книге внимание сосредоточено на облигатных анаэробах и только на тех из них, которые являются

болезнетворными. А это на сегодняшний день, если иметь в виду весь мир анаэробов, относительно узкая группа микроорганизмов. Патогенность многих из них, даже тех, которые обитают в человеческом теле, не доказана или вызывает сомнения. Сам по себе факт выделения микроба из патологического очага, особенно в составе смешанной микрофлоры, далеко не всегда может служить основанием для признания его роли в этиологии заболевания. Если учесть ограниченность микробиологических исследований анаэробов (это общепризнанный факт) [1, 121, 142, 177], то говорить о значимости тех или иных облигатно анаэробных бактерий в происхождении заболеваний, а также и об их чувствительности к антибиотикам не всегда просто.

Многие годы внимание и клиницистов, и микробиологической службы лечебных учреждений было сосредоточено на таких возбудителях анаэробных инфекций, как клостридии, в меньшей степени — бактериоиды и анаэробные кокки (пептококки, пептострептококки). Во второй половине прошлого века произошли существенные изменения как в номенклатуре возбудителей, так и в самом взгляде на их роль в этиологии многих заболеваний. Повлияло несколько факторов. Комплекс лечебных мероприятий, в том числе и в значительной степени применение больших доз бензилпенициллина, радикально повлиял на частоту возникновения и исход газовой гангрены. Патогенные клостридии (*C. perfringens*, *C. septicum*, *C. novyi* и др.) стали куда менее заметны. Развитие анаэробной техники и совершенствование методов выделения микробов позволили существенно расширить круг тех заболеваний, в этиологии которых анаэробные бактерии играют заметную роль. Значительно изменился перечень микробов-возбудителей из числа облигатных анаэробов. Молекулярно-генетические исследования дали возможность дифференцировать ряд таксономических групп анаэробов (заметим, что в результате тех же исследований удалось объяснить и разную чувствительность к антибиотикам представителей, казалось бы, одного рода микроорганизмов). Отдадим должное и тем микробиологам, которые своими исследованиями способствовали возрождению интереса к этой группе микроорганизмов (S. Finegold в первую очередь) [5, 72].

Перечень родов и видов облигатно анаэробных бактерий, которые были обнаружены в субстратах, взятых из патологических очагов у больных, достаточно велик. Но болезнетворность ряда микроорганизмов, например бифидобактерий, эубактерий,

анаэробных лактобацилл, вызывает сомнения. Их в пораженных тканях обнаруживают очень редко, спорадически. Как правило, очевидных доказательств патогенности этих бактерий не приводится. Ничего не следует исключать, но и сомневаться вполне допустимо. Есть большой перечень бактерий, роль которых в происхождении заболеваний человека, включая тяжелые и опасные для жизни, сомнений не вызывает. Большинство из них приведены в табл. 1–3.

Названия значительной части родов облигатных анаэробов идут еще из первой половины XX и даже конца XIX в. (кlostридии, бактероиды, пептострептококки и др.). Но есть ряд бактерий, принадлежность которых определена в последние десятилетия предшествующего и нашего веков: роды *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Parabacteroides*, *Sutterella*, *Fingoldia*, *Peptoniphilus*,

Таблица 1

Грамотрицательные анаэробные палочки [69, 216, 230, 233]

Род	Вид*	Прежнее название	Примечания
<i>Bacteroides</i>	<i>B. fragilis</i>	–	Основной вид бактероидов по частоте вызываемых им заболеваний
	Группа <i>B. fragilis</i> . <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. ovatus</i> и др.	–	Группа болезнетворных бактероидов
	Другие бактероиды	–	Как возбудители заболеваний упоминаются редко
<i>Prevotella</i>	<i>P. melaninogenica</i> <i>P. intermedia</i> <i>P. bivia</i> и др.	Ранее принадлежали к роду <i>Bacteroides</i>	Инфекции органов малого таза, полости рта, дыхательных путей и др.
<i>Porphyromonas</i>	<i>P. asaccharolytica</i> ** <i>P. gingivalis</i> <i>P. endodontalis</i> и др.	Многие виды ранее принадлежали к роду <i>Bacteroides</i>	Заболевания зубов и десен. Патология мочепоолового тракта и органов живота (редко)
<i>Fusobacterium</i>	<i>F. nucleatum</i> <i>F. necrophorum</i> <i>F. mortiferum</i>	–	Возбудители ряда заболеваний, в том числе тяжелых поражений мягких тканей
<i>Parabacteroides</i>	<i>P. distasonis</i>	Ранее <i>Bacteroides distasonis</i>	См. <i>Bacteroides</i> . Патогенность других видов не установлена
<i>Sutterella</i>	<i>S. wadsworthensis</i>	<i>Bacteroides gracilis</i>	Заболевания органов живота

* Выборочно.

** В ряде работ применяется написание *P. asaccharolyticus*.

Грамположительные анаэробные кокки [68, 139, 215, 217]

Род	Вид*	Прежнее название	Примечания
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>P. anaerobius</i>	То же	Заболевания кожи, мягких тканей, женской половой сферы и др.
	<i>P. stomatis</i>	Новый вид	Заболевания полости рта
<i>Peptococcus</i>	<i>P. niger</i>	То же	Раневая инфекция
<i>Finegoldia</i>	<i>F. magna</i>	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	Возбудитель инфекций различной локализации (см. гл. 2)
<i>Anaerococcus</i>	<i>A. prevotii</i> <i>A. tetradius</i> <i>A. vaginalis</i> и др.	Род новый. Ранее относили к роду <i>Peptostreptococcus</i>	Считаются возможными возбудителями инфекций (в ассоциации с другими микроорганизмами)
<i>Parvimonas</i>	<i>P. micra</i>	Ранее род <i>Micromonas</i>	Инфекции полости рта, кожи, мягких тканей (в ассоциации с другими микроорганизмами)
<i>Peptoniphilus</i>	<i>P. asaccharolyticus</i> <i>P. harei</i> <i>P. lacrimalis</i>	Род новый. Ранее относили к роду <i>Peptostreptococcus</i>	Выделены при патологии кожи, мягких тканей, костей, женской половой сферы в ассоциации с другими микроорганизмами
<i>Atopobium</i>	<i>A. parvulum</i>	—	Заболевания зубов и десен, возможно, иной одонтогенной инфекции

* Выборочно.

Parvimonas. Большинство из них выделены из родов *Bacteroides* и *Peptostreptococcus*. Изменились названия и многих видов, в основном в силу новизны таксономической группы. Но возникли и новые, ранее неизвестные виды определенных родов (правда, их патогенность, как правило, не установлена). Например, *Bacteroides goldsteinii*, которую за короткий промежуток времени успели переименовать в *Parabacteroides goldsteinii*. Продуктами подобной метаморфозы явились *Clostridium cochlearium*, *C. baratii* и др.

Эффективность антибиотикотерапии при любой инфекционной патологии во многом зависит от состояния больного, полноценного функционирования его системы самозащиты, наличия (или отсутствия) иных тяжелых заболеваний и других причин. Это хорошо известно любому врачу. Применительно к анаэробной инфекции необходимо отметить, что не только ее тяжесть, но и само возникновение зависимо от многих сопутствующих факторов. Вызванные

Грамположительные анаэробные палочки [74, 76, 98]

Род	Вид*	Примечания
<i>Clostridium</i>	<i>C. perfringens</i>	Широко распространен, в том числе в почве. Наиболее частый возбудитель тяжелых заболеваний (сепсис, газовая гангрена и др.) среди микробов этого рода
	<i>C. septicum</i> <i>C. novyi</i> <i>C. histolyticum</i> и др.	Возбудители газовой гангрены
	<i>C. botulinum</i> <i>C. tetani</i>	Возбудители (соответственно) тяжелого нейротоксикоза — ботулизма и столбняка. Роль антибиотикотерапии при этих заболеваниях не установлена
	<i>C. difficile</i>	Возбудитель кишечной патологии, в том числе тяжелой, чаще всего как следствие антибиотикотерапии
	<i>C. ramosum</i> <i>C. clostridioforme</i> <i>C. hathewayi</i>	Привлекают внимание в последние годы как возбудители инфекций различной локализации, включая сепсис (но не газовой гангрены)
<i>Propionibacterium</i>	<i>P. acnes</i>	Гнойная патология кожи, глаз, органов слуха, легких и др.
<i>Actinomyces</i>	<i>A. israelii</i>	Актиномикоз различной локализации

* Выборочно.

облигатными анаэробами заболевания в значительной части случаев имеют эндогенное происхождение. По сути дела, только клостридии являются причиной экзогенных процессов при травме (что не исключает их роли в происхождении эндогенных инфекций). Источником возбудителей, таких как представители родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, многочисленных грамположительных кокков, является сам человек. Для того чтобы они «вышли» за пределы естественных мест своего обитания, чтобы эти требовательные бактерии существовали и активно размножались в нетрадиционной для них среде, должны существовать серьезные предпосылки, адекватные условия, в том числе отсутствие присущих человеку механизмов подавления жизнеспособности микроорганизмов. На этот счет разночтений у исследователей нет. Различие заключено лишь в перечне тех патологий или событий, которые способствуют возникновению анаэробных инфекций. Как показано в табл. 4, авторы которой обобщили ряд наблюдений, эти причины разнообразны и многочисленны. Они в той или иной мере упоминаются другими исследователями.

Факторы, способствующие развитию анаэробных инфекций [62, 209]

Метаболические расстройства, нарушения иммунного статуса	Нейтропения
	Гипогаммаглобулинемия
	Онкопатология
	Диабет (тяжелые формы)
	Гематологические заболевания
	Фармакотерапия цитотоксичными препаратами
	Лечение кортикостероидами
Изменение редокс-потенциала тканей (причины, обстоятельства)	Тканевая аноксия любого происхождения. Нарушение кровоснабжения
	Травма (механическая, операционная, иная), укушенные раны
	Инородные тела в тканях

Многие авторы подчеркивают особую роль патологий органов живота и оперативных пособий в этой области, что закономерно связывают с обилием разных по таксономической принадлежности анаэробных бактерий в толстом кишечнике (в первую очередь бактероидов). Среди заболеваний, приводящих к развитию вызванных ими инфекций, особо выделяют онкопатологию толстого кишечника, и саму по себе (как фактор, способствующий проникновению микроба в полость брюшины), и как показание для необходимого в данном случае и весьма травматичного оперативного вмешательства. Очевидно, насколько сложен выбор антибиотиков, поскольку микрофлора при такой патологии как правило имеет смешанный характер.

Ишемия тканей — это фактор с двойным негативным следствием. Она способствует изменению редокс-потенциала тканей. Низкий показатель ($Eh-300$ мВ и менее) обеспечивает рост популяции облигатных анаэробов. При больших величинах они не размножаются. Для некоторых анаэробных микроорганизмов (многих клостридий в частности) контакт с кислородом воздуха не опасен, но их метаболическая активность осуществима только при низком окислительно-восстановительном потенциале. Однако ишемия тканей крайне неблагоприятна еще и для действия антибиотиков, поскольку лимитируется или исключается их доставка к месту вегетации микроба. Кровь, кровеносные сосуды — это транспортная система для лекарств. Всё, что меняет кровоснабжение зараженных участков (а этому способствуют и сами анаэробы, обладающие некролитическими и кровесвертывающими ферментами)

в значительной степени сводит на нет потенциал антибиотикотерапии, ограничивая ее действие только периферией очага поражения.

Есть еще один фактор, который дан авторами табл. 4 в виде нескольких составляющих. Нейтропения, гипогаммаглобулинемия, фармакотерапия цитотоксичными препаратами и глюкокортикоидами — всё это в конечном итоге характеризует состояние иммунитета или приводит к недостаточности защитных сил организма человека, к дефициту иммунитета. Эта проблема имеет две стороны. Во-первых, подобное состояние способствует развитию инфекции и ее генерализации. Считается доказанным, что на фоне иммунодефицита анаэробная инфекция возникает чаще и протекает тяжелее. Впрочем, это касается не только анаэробных процессов. Но, во-вторых, состояние защитных сил больного имеет непосредственное отношение и к эффективности антибиотиков. В подавляющем большинстве случаев противомикробные препараты действуют на микробы синхронно и синергидно вместе с эндогенными элементами защиты больного. Это один из важнейших факторов элиминации патогена, достижения бактерицидного эффекта. Недостаточность иммунитета негативно влияет на активность антибиотиков *in vivo* и требует особого подхода к противомикробной терапии (о чем будет сказано далее).

Как уже подчеркнуто выше, при анаэробных инфекциях действенность антибиотиков зависит от ряда условий, и далеко не всегда этиотропная терапия способна обеспечить искомый эффект. В табл. 5 перечислены те факторы, которые, с одной стороны, определяют выбор антимикробного препарата, его дозу, способ и режим введения больному. С другой стороны, если они неблагоприятны, если складывается так, что не удастся нивелировать возможные негативные последствия, которые с ними связаны, противомикробная терапия оказывается малоэффективной. Вспомним хотя бы роль фактора времени при газовой гангрене, некробациллезе, некротическом фасциите. Инфекция развивается настолько быстро, что антибиотики «не успевают» оказать свое действие на возбудителя. Микроб отгораживается от них валом некротически измененных тканей, лишенных кровообращения (т. е. основной транспортной системы для доставки антибактериальных лекарственных средств).

Резистентность возбудителей заболевания — это наиболее очевидная причина неэффективности антибиотикотерапии.

Применение антибиотиков без учета этого фактора — фактически врачебная ошибка. Казалось бы, очевидное утверждение. Всё это было бы так, если бы тот же временной фактор всегда позволял провести соответствующее тестирование. Анаэробные инфекции, особенно наиболее тяжелые, часто не оставляют для этого времени. Исследование запаздывает или вообще не проводится (о чем будет сказано далее). Проблема решается путем реализации так называемой эмпирической терапии. Ее необходимость и важность оспорить невозможно. В той или иной форме это ежедневная практика работы врачей многих специальностей. Однако, несомненно и другое.

Таблица 5

Анаэробные инфекции. Факторы, определяющие выбор антимикробного препарата, его дозы, способы и режима введения

№ п/п	Фактор
1	Чувствительность возбудителя заболевания к антибиотикам
2	Вторичная резистентность микроба к антимикробным препаратам
3	Необходимость достижения бактерицидного (летального) эффекта
4	Сопутствующая факультативно анаэробная («аэробная») микрофлора
5	Интенсивность (скорость) развития анаэробной инфекции
6	Нарушение кровотока, быстрое развитие деструктивных изменений в тканях
7	Генерализация процесса
8	Иммунодефицит. Недостаточность защитной функции организма больного
9	Токсикоз. Развитие органопатологии. Поражение экскреторных органов
10	Особый негативный фактор. Ограниченность или отсутствие информации о культуральных свойствах, патогенности, чувствительности к антибиотикам ряда облигатно анаэробных бактерий
11	Особый негативный фактор. Недостаточное представление об этиопатогенезе многих анаэробных заболеваний, особенно о взаимодействии представителей анаэробной и «аэробной» микрофлоры

Эмпирическая терапия в принципе не может быть оптимальной. Кроме того, она тем надежней, чем больше накапливается данных о чувствительности анаэробных бактерий к антибиотикам, причем в данном клиническом учреждении или в конкретном регионе. Уместно вспомнить в этой связи о таком понятии — ECOFF (epidemiological cut-off value), которое позволяет судить о МПК для наиболее распространенных микроорганизмов определенной родовой или видовой принадлежности, характеризовать

эпидемиологию чувствительности (резистентности). Применительно к анаэробам такие исследования или не ведутся, или очень скудны по результатам.

Еще одна характеристика анаэробного процесса, прямо влияющая на эффективность антибиотикотерапии, — это диссеминация, метастазирование инфекции. В табл. 6 приведены причины, которые, по мнению исследователей, способствуют генерализации заболевания, вызванного облигатно анаэробными бактериями. Они многочисленны и разнообразны.

Таблица 6

Заболевания, медицинские процедуры или пособия, приводящие к генерализации анаэробных процессов [1, 5, 39, 52]

Возбудитель	Предрасполагающие условия для возникновения генерализованного анаэробного процесса
<i>Bacteroides fragilis</i> , группа <i>B. fragilis</i>	Желудочно-кишечная патология (о. аппендицит, злокачественные новообразования, о. холецистит, перитонит). Заболевания мочеполовой системы. Оперативные пособия при «остром животе», онкопатологии. Диабетическая язва нижних конечностей. Применение высокотоксичных лекарств
<i>Prevotella spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i>	Заболевания головы и шеи. Стоматологические процедуры. Инфекция легких и дыхательных путей. Применение высокотоксичных лекарств
<i>Fusobacterium spp.</i>	Заболевания головы и шеи. Стоматологические процедуры. Инфекции полости рта и горла. Заболевания легких и дыхательных путей. Врожденная патология сердца
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Инфекции полости рта, стоматологические процедуры. Инфекции мочеполовой системы. Протезы сердечных клапанов. Септический артрит
<i>Clostridium spp.</i>	Травма. Патология толстого кишечника, в том числе онкозаболевания. Протезы клапанов сердца. Сосудистые протезы. Применение высокотоксичных лекарств. Аборты, особенно «криминальные»
<i>Propionibacterium acnes</i>	Протезы сердечных клапанов. Протезы сосудов. Трансплантаты кровеносных сосудов. Врожденные заболевания сердца
<i>Veillonella spp.</i>	Трансплантаты кровеносных сосудов. Протезы сосудов. Протезы сердечных клапанов

Таблица адаптирована автором в соответствии с задачами издания.

Наиболее часто возникновение отдаленных очагов связывают с инфекциями, вызванными бактероидами, фузобактериями, анаэробными кокками. Способствуют диссеминации онкозаболевания

кишечника, оперативные пособия на органах живота, включая операцию при осложненном варианте аппендицита, протезирование (сосудов, сердечных клапанов). У ослабленных больных осложнение может возникнуть при стоматологическом вмешательстве. В целом все согласны с тем, что основной контингент больных, у которых происходит генерализация анаэробного процесса, — это тяжело больные люди с недостаточностью иммунитета, получающие токсичные лекарственные препараты, перенесшие сложную операцию.

Всё перечисленное в совокупности делает выбор антибиотика достаточно сложным. Генерализованный процесс — это фактически сепсис, или, используя ныне редко применяемый термин, септикопиемия. Более того, как уже подчеркивалось, зачастую этиологический фактор включает несколько микробов, чувствительность которых к антибиотикам может существенно различаться. При этом важен не только спектр действия антибиотика(-ов), но и возможность достижения бактерицидного действия.

Возникает закономерный вопрос: следствием чего является тот факт, что наши знания о чувствительности микробов к антибактериальным препаратам лимитированы, что они часто характеризуют этот признак даже не у рода, а у целой группы очень разных анаэробных микроорганизмов, что эта информация нередко базируется на изучении единичных штаммов одного рода (даже не вида)? Можно было бы предположить, что анаэробные бактерии просто редкая находка в патологически измененных тканях, что они минорная микрофлора. Так ли это?

Роль тех или иных облигатно анаэробных бактерий в возникновении патологий у человека обсуждается в следующих главах. Тем не менее в этой вводной главе заслуживает упоминания определенная обобщенная информация.

Данные о том, как часто обнаруживают в очаге поражения (в гное, в биоптатах и т. п.) анаэробные бактерии, достаточно противоречивы. Многое зависит от того, какой биосубстрат исследовали, насколько полноценна методика выделения микробов, да и подготовка микробиолога (безусловно, непростая) тоже играет не последнюю роль. Самые настораживающие данные приведены Р. Engelkirk с соавт. [цит. по: 129]. Исследователи утверждают, что частота находок достигает 70–100% при газовой гангрене, нагноении пиноидальной кисты, диабетических гангрене и язве нижних конечностей, при осложнениях после операций по поводу острого

аппендицита и заболеваний толстой и прямой кишок, при абсцессах промежности и легких. Ненамного реже (у половины больных или даже чаще) анаэробные бактерии находят при аспирационной пневмонии, абсцессах мозга, брюшной полости, малого таза и мягких тканей, а также при инфекционных поражениях зубов и десен. При остеомиелите и бактериемии анаэробы обнаруживают у 9–40% больных и очень редко при поражении мочевыводящих путей. Правда, авторы не оговаривают при этом роль анаэробных бактерий, т. е. кто они — возбудители или контаминанты. Однако понятно, что ответить на такой вопрос в клинических условиях трудно, а зачастую невозможно. Следует отметить, что другие авторы, цитирующие приведенные данные, будучи специалистами в области анаэробных инфекций, относятся к ним с доверием. Есть и менее драматичная информация. Но то, что анаэробные бактерии значительно чаще можно обнаружить в патологическом очаге, чем это происходит на практике, ни у кого сомнений не вызывает. Уже подчеркивалось, что их не всегда ищут, а если и ищут, то не все микробиологи используют весь потенциал диагностических средств и тестируют культуры на чувствительность к антибиотикам. Заметим еще раз, что это мнение очень многих специалистов, которые в мировой практике прицельно интересуются проблемой анаэробных инфекций. Детальнее этот вопрос обсуждается в главе, посвященной клиническим аспектам антибиотикотерапии. Ограничимся в данном случае одним примером.

Иллюстрацией частоты выделения облигатно анаэробных бактерий из патологического очага могут служить данные об их обнаружении в диабетической язве нижних конечностей (табл. 7) [62].

К абсолютным цифрам, приведенным в таблице, можно относиться с известной осторожностью, у других авторов они несколько иные. Главное заключается в том, что эти показатели убедительно говорят о существенной роли анаэробов при данной патологии, особенно бактероидов и анаэробных кокков (с чем согласны все исследователи).

Требуют отдельного комментария два положения, обозначенные в табл. 5 как особые. Несмотря на признание того факта, что облигатно анаэробные бактерии являются возбудителями многих и достаточно тяжелых заболеваний (смертельно опасных в том числе), и сами возбудители, и инфекционные процессы, которые они вызывают, и проблемы противомикробной терапии анаэробных инфекций изучены явно недостаточно. Результаты исследований

**Выделение облигатно анаэробных бактерий
из диабетической язвы нижних конечностей**

Микроорганизм	Частота обнаружений (%)
Грамположительные бактерии	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	25–50
<i>Fingoldia magna</i>	До 60
<i>Actinomyces spp.</i>	5
<i>Propionibacterium spp.</i>	До 10
<i>Clostridium spp.</i>	8–15
Грамотрицательные бактерии	
<i>Bacteroides fragilis</i>	40–50
Группа <i>B. fragilis</i>	55–65
<i>Prevotella spp.</i>	5–10
<i>Fusobacterium spp.</i>	10–20
<i>Veillonella spp.</i>	До 5

Таблица адаптирована автором в соответствии с задачами издания.

в этой области не идут в сравнение с той обширной информацией, которая накоплена о многочисленных бактериях, называемых факультативными анаэробами (их часто именуют аэробами), равно как и о вызванных ими патологиях. В полной мере это относится и к вопросам антибиотикотерапии. Опыт этиотропного лечения анаэробных инфекций не идет в сравнение с разносторонней, обширной и во многих случаях устоявшейся (стандартизированной) практикой терапии «аэробных» заболеваний.

Почему так происходит, — на это есть несколько и объективных, и субъективных причин. Некоторые из них уже упомянуты выше. Многие роды (виды) облигатно анаэробных бактерий — непростой объект для изучения. И трудозатраты, и материальные расходы существенны. Нужны обогащенные питательные среды, необходимы особые условия культивирования, обеспечивающие анаэриоз, требуется длительная инкубация, специальные тесты для идентификации. Всё это радикально влияет на определение антибиотикочувствительности (резистентности) микробов (в негативную сторону). Критерии чувствительности, которые рекомендованы для тестирования анаэробных бактерий, вызывают много вопросов, к тому же они предложены для ограниченного числа антибиотиков. В этом направлении работы, как принято говорить, непочатый край. Всё это объективные факторы. Но для лечебного процесса они имеют весьма негативный характер. Не менее важно ограниченное методическое обеспечение подобных

работ. Дискутабельным представляется разделение всех анаэробов по критериям чувствительности всего лишь на две группы. Взят очень сомнительный, с точки зрения ростовых свойств микробов, признак — их окраска по Граму [67]. Исключение сделано лишь для *C. difficile*. То, что для этого микроба показатели чувствительности должны быть индивидуальны, сомнений не вызывает. А вот то, что предложены общие критерии чувствительности для таких очень разных по всем признакам анаэробов, как клостридии, актиномицеты, пропионибактерии, бифидобактерии, зубактерии, лактобациллы и разнообразные грамположительные кокки, — весьма и весьма спорно. Достаточно упомянуть различия в скорости их роста на плотных питательных средах (а ведь именно бруцелла-агар является базовой средой для тестирования чувствительности этих микробов). Очень «пестра» по культуральным свойствам и антибиотикочувствительности группа грамотрицательных анаэробных бактерий. Общие критерии даны для родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Bilophila*, *Mobilincus*. Различия между ними существенны. Вспомним, что применительно к бактериям, относимым к «аэробным», закономерно предложены критерии чувствительности для бактерий, объединенных в роды или даже в отдельных случаях в виды микробов, что понятно и верно. Но применительно к анаэробным бактериям этот принцип не соблюден.

Еще одно важное обстоятельство. Напомним, что критерии чувствительности для этих микроорганизмов предусматривают использование метода серийных разведений в плотной питательной среде — уже упомянутом бруцелла-агаре. Кроме того, допускается так называемый Е-тест [10]. Предложенная питательная среда многокомпонентна, включает ряд плохо стандартизуемых белковых веществ. К тому же она имеет по меньшей мере 7 пропи-сей, каждая из которых рассчитана на оптимальный рост того или иного микроорганизма, а отнюдь не всех. Если у микробов фазы роста (стационарная, лаг-фаза и фаза логарифмического роста) отличаются, единый критерий их чувствительности к противомикробным препаратам по меньшей мере по достоверности сомнителен. А это еще один фактор, особенно важный для Е-теста. Каждый из антибиотиков по его способности диффундировать в гель (в питательную среду) индивидуален. Изменения компонентного состава или качества входящих в среду веществ, рН среды, ее редокс-потенциал (столь важный для анаэробов), ростовые свойства

тестируемого микроорганизма способны радикально повлиять на зонообразование, на размер зоны подавления роста микроба. Разночтения в результатах весьма вероятны. Это хорошо известно при исследовании куда менее требовательных микроорганизмов, например кишечных палочек или стафилококков. Тем более реальна вероятность ошибки, когда речь идет о «капризных» анаэробах.

Всё это заставляет говорить о том, что методология определения чувствительности облигатно анаэробных бактерий к антибиотикам несовершенна, она делает только первые шаги и требует дальнейшего серьезного изучения.

В книге неоднократно подчеркивается необходимость достижения так называемого летального (бактерицидного) действия противомикробных препаратов на возбудителя. Анаэробные бактерии способны вызвать крайне тяжелые быстротекущие процессы, часто приводящие к гибели больного. Достаточно вспомнить анаэробный сепсис, газовую гангрену, синдром Лемера (Лемерье) и др. В то же время известны не менее тяжелые, опасные патологии, но протекающие длительно с рецидивами и обострениями (тот же сепсис, эндокардит, диабетическая язва, «антибиотический» колит и др.). И в том, и в другом случае достижение бактерицидного эффекта более чем целесообразно, если не сказать необходимо. Однако он требует обоснования, предполагает наличия показателя самой возможности такого эффекта. Это могла бы сделать лабораторная служба, определив так называемую минимальную бактерицидную концентрацию антибиотика(-ов) (МБК). Однако способ определения МБК для анаэробных бактерий не предложен, а приемлимость существующего метода в данном случае, для менее требовательных факультативно анаэробных бактерий, исследована мало. О стандартизации говорить не приходится. То же самое следует заметить и о методологии определения чувствительности облигатно анаэробных бактерий к сочетаниям антибиотиков. Действие двух антибиотиков на эту группу микроорганизмов изучено поверхностно. Сколь-нибудь проверенной или тем более стандартизированной для тестирования анаэробов методики нет, и это еще одна проблема для будущих исследований.

Подведем краткий итог. В конце прошлого и в начале этого веков облигатно анаэробные бактерии пережили период повышенного интереса к ним и клинических микробиологов, и лечащих врачей. В значительной степени это касалось таксономической принадлежности представителей данной группы микроорганизмов.

Появились новые роды и виды, которые являются (некоторые могут являться) возбудителями заболеваний человека. Шаг вперед был сделан в технологии выделения анаэробов, их культивирования и типирования. Что же касается вопросов, связанных с этиотропной терапией инфекций, вызванных облигатно анаэробными бактериями, то определенные положительные сдвиги тоже имеют место. Но признать их достаточными было бы большим преувеличением. Если не считать препаратов, действующих на *Clostridium difficile*, круг лекарственных средств, активных в отношении облигатных анаэробов, практически не меняется. В то же время число резистентных штаммов, особенно среди бактероидов, растет. Сами исследования проблемы резистентности этих бактерий к антимикробным средствам ограничены и редко касаются вопросов профилактики устойчивости, эпидемиологии процесса ее возникновения, терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами. Критерии чувствительности (резистентности) анаэробных бактерий к антибиотикам недостаточно определены и представляются пока весьма условными.

Тем не менее работа по преодолению перечисленных проблем ведется, есть определенные успехи, и полученные результаты заслуживают обобщения, чему и посвящена данная книга.

В предшествующей главе уже подчеркивалось, что мир облигатно анаэробных бактерий велик. Но только часть их безусловно патогенна для человека. Это бактериоды, клостридии, превотеллы, анаэробные кокки и др., причем с оговоркой, что далеко не все представители рода играют какую-то роль в происхождении заболеваний. Есть виды явно не болезнетворные, есть и такие, чья патогенность сомнительна. Ведется дискуссия о возможной болезнетворности бифидобактерий, анаэробных лактобацилл, зубактерий. Отдельные наблюдения (не более того) говорят о том, что они могут быть этиологическим фактором при патологии легких, костей, мягких тканей и даже могут быть обнаружены в крови при сепсисе. Однако исключительная редкость таких находок заставляет с сомнением относиться к их болезнетворному потенциалу.

Естественно, наибольший интерес представляют те облигатные анаэробы, которые реально обладают набором токсинов или ферментов, определяющих патогенез вызванных ими заболеваний, чья вирулентность не вызывает сомнений и чья роль в происхождении болезней человека доказана практикой. Именно о них и об их чувствительности к антибиотикам пойдет речь далее.

Род *Bacteroides*. Среди анаэробов этот род привлекал и до настоящего времени привлекает серьезное внимание по меньшей мере по двум причинам: как наиболее частый возбудитель заболеваний человека (анаэробных инфекций) и в связи с существенной конститутивной и возрастающей вторичной резистентностью к противомикробным препаратам. И это действительно так. Вопрос о чувствительности (резистентности) бактериодов к антибиотикам детально рассматривается далее. Сложнее охарактеризовать место, которое эти микробы занимают среди анаэробов в иерархии возбудителей патологии человека и животных. Сравнительно недавно бактериоды без преувеличения были доминирующей анаэробной микрофлорой в этиологии многих заболеваний. Но в конце прошлого века на основании генетического анализа 16S

rRNA, а также ряда фенотипических признаков (включая антибиотикорезистентность) род *Bacteroides* претерпел существенные изменения [172, 190, 230]. Из него были выделены роды *Prevotella*, *Porphyromonas*, один из видов переведен в род *Campilobacter*. Несколько видов анаэробных бактерий, наоборот, были включены в род *Bacteroides*. Следует заметить, что дискуссия на тему таксономической принадлежности некоторых анаэробных микроорганизмов к роду *Bacteroides* ведется до сего дня. Генетический анализ за рамками 16S rRNA показал, что вне этого рода есть бактерии, которые ближе к бактероидам, чем некоторые бактериоиды по сравнению друг с другом. Об этом в данной работе можно было бы не вспоминать, если бы не одно важное обстоятельство: видовые различия среди бактериоидов по чувствительности к антибиотикам. А это нечастое явление у представителей анаэробных бактерий иных родов.

Исключение из рода *Bacteroides* многих видов заметно ограничило их удельный вес в происхождении заболеваний человека. Конкуренцию им составляют «бывшие родственники» превотеллы, а также грамположительные анаэробные кокки (раньше их называли анаэробными стрептококками). Об этих микроорганизмах речь пойдет далее. Тем не менее бактериоиды остаются важнейшей группой в этиологии анаэробных инфекций, особенно, упомянем еще раз, с учетом их ограниченной восприимчивости к действию антибиотиков.

Род *Bacteroides* включает 23 вида. Цифра у разных авторов может несколько различаться, но незначительно. Патогенность заметной части видов не доказана и их можно отнести к комменсалам. Но есть те, чья роль в происхождении заболеваний человека сомнений не вызывает. Их десять, но с одной оговоркой: девять относятся к роду *Bacteroides* и один — к недавно выделенному роду *Parabacteroides* [172]. Эти бактерии нередко объединяют общим термином — группа *Bacteroides fragilis* по названию наиболее часто выделяемого из патологического материала микроба. Итак, кроме *B. fragilis* к ним относятся *B. caccae*, *B. distasonis* (теперь его именуют *Parabacteroides distasonis*), *B. eggerthii*, *B. merdae* (есть сторонники считать этот вид принадлежащим к роду *Parabacteroides*), *B. ovatus*, *B. stercoris*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*. И статистические данные, и результаты изучения факторов вирулентности подтверждают патогенность бактериоидов перечисленных видов. Что же касается других представителей рода, то

их выделяют из патологического материала и иногда причисляют к возбудителям заболеваний. Но их присутствие рассматривают или как исключение, или как контаминацию. Сделать четкое заключение на этот счет трудно, порой просто невозможно, поскольку обычно такой микроб является составной частью ассоциации микроорганизмов.

Бактероиды представляют собой грамотрицательные, неспорообразующие, неподвижные палочки, достаточно переменные по размеру ($1-3 \times 0,5-0,8$ мкм) и форме. Зачастую они выглядят как коккобациллы. Строгие анаэробы. Для их выживания и размножения необходимо, чтобы отсутствовал атомарный кислород и среда обитания имела низкий окислительно-восстановительный потенциал. Микроб требователен к ростовым факторам, для его размножения необходимы обогащенные питательные среды. Непременным компонентом таких сред часто является восстановитель (обычно цистеин). Микробиологическая диагностика бактериоидов основывается на морфологии и окраске клеток (микроскопия), форме колоний на плотных питательных средах, способности давать рост в присутствии желчи (до 20%). Последнее свойство типично для *B. fragilis*, но переменным для других видов. Среди признаков — гидролиз эскулина, образование индола и каталазы, ферментация сахаров (особенно арабинозы и салицина). Устойчивость бактериоидов к антибиотикам также является важным диагностическим признаком. Обычно ориентируются на резистентность к аминогликозидам, полимиксином, ванкомицину, но список антибиотиков может быть расширен (это будет упомянуто далее).

Бактероиды входят в число представителей нормальной микрофлоры человека. Они вегетируют в кишечнике, ротовой полости, верхних дыхательных путях, женских половых органах. Но главное место их обитания — толстый кишечник человека, в котором они являются доминирующими представителями микрофлоры. По разным данным бактериоиды составляют от 20 до 50% микробного пейзажа кишечного содержимого, причем последнюю цифру упоминают наиболее часто. В общей сложности их число в кишечнике составляет $10^{10}-10^{11}$ КОЕ на грамм. В других упомянутых выше местах обитания бактериоидов их на несколько порядков меньше [230].

Естественно, с учетом основной темы данного издания важнейшим вопросом является болезнетворность бактериоидов. Уже подчеркнуто, что они возбудители многих заболеваний,

преимущественно эндогенного происхождения [72, 121, 154, 190]. Распространенность микроба, его обилие, но, главное, наличие факторов, определяющих вирулентность бактериоидов, играют основную роль в этиопатогенезе инфекций. Верно, надо оговориться, что патогенность преимущественно изучена у *B. fragilis* и *B. thetaiotaomicron*, особенно у первого вида. И это закономерно. *B. fragilis* выделяют при патологии, вызванной бактериоидами, наиболее часто — до 50% наблюдений. Вторым по частоте обнаружения является *B. thetaiotaomicron* (15–20% исследований). Эта закономерность — преобладание *B. fragilis* и *B. thetaiotaomicron* (причем всегда с преимуществом первого вида), присуща любому патологическому субстрату, из которого был выделен бактериоид (абдоминальный экссудат, кровь, гнойное содержимое абсцессов, ран и кожных язв, мокрота и др.). Это не значит, что другие бактериоиды, как принадлежащие, так и не относящиеся к группе *B. fragilis*, не являются реальными возбудителями заболеваний человека. Однако изучение эпидемиологии вызываемых ими процессов показало, что бактериоиды группы *B. fragilis* неоспоримо значительно чаще причина инфекций, а среди последних особую роль играют два упомянутых выше вида [72, 190, 192]. На это следует обратить внимание именно в настоящей работе, поскольку существуют определенные различия в чувствительности к антибиотикам представителей разных видов рода *Bacteroides*.

Как упомянуто выше, факторы, определяющие патогенность бактериоидов, изучены преимущественно у *B. fragilis* и значительно меньше у представителей других видов [31, 179, 230]. Принято считать, что вирулентность микроба обеспечивается его способностью проникать в ткани, разрушать их и преодолевать защитные структуры макроорганизма. Особую роль играют продуцируемые микробом токсины. В той или иной мере эти свойства присущи разным видам бактериоидов. Нельзя сказать, что функция всех продуктов, синтезируемых этими микробами, изучена в полной мере. Например, недостаточно известны адгезины, образуемые ими, хотя подобная функция описана. Многие (но не все) клетки *B. fragilis* образуют полисахаридную капсулу, которая решает по меньшей мере две задачи. Она является фактором защиты микроба от фагоцитарных клеток крови. Кроме того, как особую функцию выделяют ее способность индуцировать образование гнойника. Последнее было показано в экспериментах с капсулярной субстанцией и рассматривается как особое свойство этой структуры клеток

бактероидов. Микроб является продуцентом ряда протеолитических ферментов, способных разрушать клеточную стенку энтероцитов и эритроцитов. К числу факторов проникновения микроба в ткани относят образуемые им гиалуронидазу и хондроитинсульфатазу, воздействующие на межклеточные структуры тканей человека.

Липополисахарид (ЛПС) *B. fragilis* (его рассматривают как эндотоксин этого микроба) выполняет две функции, адгезина и токсина. Однако токсигенность ЛПС *B. fragilis* не велика. И как адгезин, и как токсичный продукт ЛПС скорее всего потенцирует действие других синтезируемых микробом веществ. Значительно более очевидна токсичность образуемой *B. fragilis* цинксодержащей металлопротеазы. Ее обычно именуют энтеротоксином ВFT (*Bacteroides fragilis toxin*). Фактически это смесь нескольких токсичных продуктов. Протеаза разрушает эпителий кишечника, что ведет к увеличению проницаемости кишечной стенки и нарушению функции кишечника в целом.

Перечень заболеваний, этиология которых определяется бактероидами или их ассоциацией с другими микроорганизмами, достаточно велик [114, 166, 179, 230]. Это интраабдоминальные инфекции, в том числе и главным образом относящиеся к острым хирургическим заболеваниям органов брюшной полости. При перитоните как осложнении острого аппендицита, кишечной непроходимости и других поражениях подобного рода бактероиды группы *B. fragilis* обнаруживают более чем у 80% больных [94, 129]. Гангренозный процесс, перфорация кишечника и т. п. практически обязательно сопровождаются обсеменением брюшной полости бактероидами: *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* в первую очередь. Нередко это *P. distasonis*, *B. vulgatus* и др. *B. fragilis* и иные виды из группы этого микроба наряду с грамположительными анаэробными кокками входят в число основных микроорганизмов, вызывающих поражения женской половой сферы (вагинит, эндометрит, аднексит и др.) [72, 230]. Бактероиды обнаруживают в гнойном содержимом абсцессов брюшной полости и малого таза.

К числу наиболее тяжелых заболеваний, вызванных анаэробными бактериями, относится сепсис. В его происхождении доминирующими микробами являются бактероиды группы *B. fragilis*, которые обнаруживают более чем у 60% больных с системной патологией [121, 230]. Изучение эпидемиологии септических процессов позволяет утверждать, что анаэробный сепсис имеет

существенную динамику в сторону роста (данные первого десятилетия XXI в.). К числу таких генерализованных инфекций может быть причислен эндокардит бактериальной природы, а также метастатические абсцессы самой разной локализации (печень, мозг, суставы и пр.) [37, 230]. Бактерии способны вызвать поражение кожи и мягких тканей. Их находят при острых процессах с выраженной деструкцией тканей, а также при вялотекущих ранах и трофических язвах. В последних случаях они обычно являются составной частью смешанной микробной флоры.

Образование бактериями, *B. fragilis* в первую очередь, энтеротоксина явилось основанием для дискуссии о роли этих микроорганизмов в происхождении различных патологических состояний толстого кишечника. Речь идет не только об остром процессе, он под сомнение не ставится, но и о хронических заболеваниях, таких как болезнь Крона, язвенный колит, гранулематоз [201, 230].

Перечень заболеваний, в этиологии которых важную роль играют бактерии, может быть продолжен. Он распространяется на патологию не только у взрослых, но у детей [41, 230].

Естественно, раз бактерии являются возбудителями инфекций, в том числе опасных для здоровья и жизни больного, есть проблема выбора антимикробных препаратов на основе чувствительности к ним возбудителя.

Бактерии относятся к числу тех анаэробных бактерий, которые достаточно часто устойчивы к антибиотикам. Это касается их и конститутивной (природной), и вторичной (индуцированной) резистентности.

Переходя к вопросу о чувствительности (резистентности) бактерий к антибиотикам, необходимо сделать несколько оговорок. Есть антимикробные препараты, для которых проблема устойчивости к ним этой группы микробов пока не является острой (метронидазол и др., о чем ниже). Их, таких препаратов, немного. Есть другая группа антибиотиков с противоположной характеристикой, к ним бактерии стабильно устойчивы. Их тоже сравнительно немного (аминогликозиды, полимиксины, гликопептиды, некоторые бета-лактамы). Суммируя данные об этих антибиотиках, можно с определенностью говорить о месте каждого из них в терапии бактериальных инфекций по критерию чувствительности (устойчивости) к ним возбудителя. Но есть значительный пласт антимикробных препаратов, чья активность в отношении и бактерий неопределенна, результаты соответствующих

исследований порой предельно противоречивы. Как, например, можно расценивать чувствительность бактериоидов к цефалоспорином третьего поколения, если МПК для большинства штаммов (МПК₅₀) более 32–64 мкг/мл, но в то же время для части штаммов — менее 0,1 мкг/мл. Этот факт не укладывается в естественный разброс подавляющих концентраций. Есть несколько возможных объяснений этого феномена. В частности утверждается, что даже после выделения из рода бактериоидов большой группы грамотрицательных анаэробных бактерий (о чем говорилось выше), он, этот род, остается таксономически неопределенным, что он включает в себя бактерии, чьи и фенотип, и генотип различны. То есть культуры на самом деле относятся к разным видам и даже родам. Кроме того, о чем автор позволил себе упомянуть ранее [10], и техника определения, и критерии чувствительности анаэробов к антибиотикам далеко не оптимальны. Они способны породить свою долю неопределенности результатов тестирования. Изучение чувствительности к антибиотикам строгих анаэробов с высоким уровнем ростовых требований — процесс трудоемкий, предполагающий достаточную подготовку микробиологических кадров. Этот момент тоже приходится учитывать, когда речь идет о бактериоидах. Впрочем, так это или не так — можно решить только на основе более глубокого внимания лабораторной службы к анаэробам, повседневного их изучения, в том числе восприимчивости к противомикробным лекарственным средствам.

Уже упомянуто, что есть группа антимикробных препаратов, которые *in vitro* достаточно активны в отношении бактериоидов. Резистентность микроба к ним редка и обычно (хотя и не без исключений) встречается не более чем у 10% исследуемых штаммов, а порой и реже. Речь идет о метронидазоле, карбапенемах (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем), хлорамфениколе (левомицетине) и сочетанных препаратах пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз (ампициллин — сульбактам, амоксициллин — клавулановая кислота, пиперациллин — тазобактам) [12, 16, 18, 69, 193, 237]. Что касается сочетаний ампициллина и амоксициллина, т. е. аминопенициллинов, с ингибиторами, то некоторые авторы нашли, что всё обстоит не так благополучно, промежуточная чувствительность и резистентность (суммарно) могут быть обнаружены у 30 и даже у 50% бактериоидов группы *B. fragilis* [32, 90]. Сравнение данных, полученных в разные годы, дают основание полагать, что устойчивость к сочетанным препаратам имеет

тенденцию к росту. Вполне вероятно, что речь идет о постепенной смене механизмов резистентности бактериоидов к пенициллинам. Считается, что она в 90% (ориентировочно) случаев определяется продукцией бета-лактамаз, а у оставшихся 10% — это низкое сродство к пенициллинам пенициллинсвязывающих белков (транспептидаз) цитоплазматической мембраны микробных клеток и селективная функция поринов. Естественно, что если ферментативная функция защиты микроба будет меняться на два других механизма, то ингибиторы бета-лактамаз будут функционально неполноценны. В этой связи становится спорным вопрос, являются ли сегодня аминопенициллины в сочетании с ингибиторами перспективными по своему лечебному потенциалу при бактериоидных инфекциях. Положительный ответ может дать только микробиологическое исследование. Оно в данном случае должно быть обязательным. Сказанное в значительно меньшей степени относится к сочетанию пиперациллина с тазобактамом. Чувствительность к нему бактериоидов пока остается достаточно высокой [42, 90, 237]. Число резистентных штаммов обычно не превышает 2–7%. Однако устойчивость отдельных культур может быть значительной — МПК более 256 мкг/мл по пиперациллину.

Достаточно высокой и стабильной остается чувствительность бактериоидов к метронидазолу. В ряде работ резистентных штаммов обнаружено не было, в других их число было небольшим, 1–6% [177, 180, 231, 237]. Однако следует отметить два обстоятельства. Чувствительность бактериоидов к метронидазолу относительно невелика, если исходить из величин МПК. Контрольная концентрация для чувствительных штаммов — 4 мкг/мл, а МПК обычно колеблется в пределах 1–2 мкг/мл. Второе, что необходимо подчеркнуть: устойчивость бактериоидов к метронидазолу возможна. Она зафиксирована и даже может быть компонентом полирезистентности микроба. При этом МПК для резистентных штаммов могут достигать 256 мкг/мл и более [171, 213, 229]. Клиническая значимость этого факта с учетом «популярности» метронидазола как профилактического и лечебного средства, особенно в хирургии, очевидна. Спорным остается вопрос о динамике резистентности бактериоидов к метронидазолу. В последние годы всё чаще звучит утверждение, что наблюдается рост числа устойчивых культур. Однако сравнение результатов ряда исследований, выполненных в прошлом веке и в наше время, не позволяет полностью согласиться с этой точкой зрения. Впрочем, многое зависит

от того, насколько корректны исследования, особенно с учетом количества тестируемых объектов (часто в опубликованных работах оно ограничено).

Еще одна группа антибиотиков, которые принято считать активными в отношении бактериоидов — это карбапенемы. В большей степени предметом изучения были имипенем и меропенем, реже эртапенем и пока весьма редко — дорипенем. Очевидно, что это соответствует хронологии внедрения этих антибиотиков в клиническую практику. Действительно, бактериоиды чувствительны к этим антибиотикам, устойчивость к ним явление нечастое [92, 112, 164, 193, 234]. Однако преимущество карбапенемов не только в их способности подавлять бактериоиды, но и в удельной активности, в величинах МПК, которые достаточно часто менее не только 1 мкг/мл, но и 0,1 мкг/мл. Таким образом, эти концентрации карбапенемов значительно меньше контрольных (2 мкг/мл для имипенема и меропенема по EUCAST, 2016 г.) [67].

Тенденция последних лет — это растущее число бактерий, устойчивых к карбапенемам. Она касается стафилококков (вспомним «метициллинрезистентность»), бактерий семейства кишечных, способных образовывать карбапенемазы (металло-бета-лактамазы особенно) и др. Важный вопрос, насколько интенсивно этот процесс идет среди бактериоидов. Существует мнение, что он реален [107, 180, 193]. Более того, доказано, что бактериоиды способны продуцировать карбапенемазы (металло-бета-лактамазы). Это приводит к высокой степени устойчивости микроба ко всей группе карбапенемов (МПК 256 мкг/мл и более). Тем не менее пока резистентность бактериоидов к карбапенемам не носит массового характера. Как правило, она отмечается не более чем у 10% исследованных на чувствительность к антибиотикам штаммов [42]. Зачастую эта цифра значительно меньше или устойчивость вообще не обнаруживают. Существенных различий по частоте резистентности к разным карбапенемам не выявлено. Некоторые отличия скорее связаны техникой исследования и отсутствием параллельности в их проведении. Устойчивость к карбапенемам чаще отмечают у *B. fragilis*. Однако следует сделать поправку на то, что этот микроб выделяют значительно чаще других и это могло повлиять на обнаружение устойчивости среди клеток разных видов.

Еще один антибиотик, к которому бактериоиды за редким исключением чувствительны, это хлорамфеникол (левомицетин). Устойчивые к нему клетки встречаются в 1–2% случаев. Однако

в силу гематотоксичности антибиотика существенного клинического значения этот факт не имеет: хлорамфеникол обычно применяют по строго очерченным показаниям, не имеющим отношения к анаэробным инфекциям.

Далее речь пойдет о чувствительности бактериоидов к антимикробным препаратам, резистентность к которым варьирует в широких пределах. Напомним, что упомянутые выше аминопенициллины с ингибиторами бета-лактамаз за последние годы приблизились к этой группе препаратов.

Среди бета-лактамов прежде всего заслуживает упоминания цефокситин. В течение многих лет его рассматривали и рассматривают как антианаэробный антибиотик, активный в отношении бактериоидов [17, 86, 117]. Однако исследования, выполненные в последнее десятилетие, свидетельствуют о нарастании резистентности к нему среди бактериоидов [42, 143]. Число устойчивых штаммов достигает 25–60%, особенно среди таких видов, как *B. thetaiotaomicron*, *P. distasonis*, *B. ovatus*. МПК при этом могут быть значительными, до 256 мкг/мл и более.

Весьма драматичной оказалась ситуация с чувствительностью бактериоидов к еще одному противоанаэробному антибиотику — клиндамицину (7-хлор-7-дезоксилинкомицину). Он долгие годы входил в число тех немногих препаратов, которые считались активными при бактериоидных инфекциях. Однако резистентность к нему этой группы анаэробных бактерий получила широкое распространение. Верно, число устойчивых культур, по разным исследованиям, колеблется в широких пределах — от 10 до 65% [17, 42, 142, 180]. Отмечено, что резистентность увеличивается не только количественно, но и качественно. МПК₅₀ и МПК₉₀ в ряде случаев превышали 256 мкг/мл. Неудивительно, что за рубежом появились рекомендации не применять клиндамицин при заболеваниях бактериоидной природы. Справедливо это или нет — вопрос спорный. Выбор зависит от многих составляющих. В подобном случае важно лабораторное тестирование (если оно возможно).

Многие годы определенный интерес вызывает чувствительность бактериоидов к фторхинолонам [85, 197]. Надо отметить, что речь не идет о так называемых хинолонах третьего поколения (или фторхинолонах первого) — офлоксацин, цiproфлоксацин, пефлоксацин и некоторые другие. К ним же можно причислить и левофлоксацин. К этим препаратам бактериоиды устойчивы. Обсуждаются более «поздние» фторхинолоны — тровафлоксацин,

гатифлоксацин, моксифлоксацин. К последним многие штаммы бактероидов могут рассматриваться как чувствительные (условно, в силу отсутствия установленных критериев для этого показателя). По величинам МПК наиболее активен тровафлоксацин. Однако этот препарат не нашел широкого применения из-за более высокой токсичности, чем у других фторхинолонов, разрешенных к клиническому использованию. Наиболее широко обсуждается возможность назначения при заболеваниях, вызванных бактероидами, моксифлоксацина. В практике некоторых зарубежных стран контрольной концентрацией (МПК, break-point) моксифлоксацина для чувствительных штаммов приняты 2 мкг/мл. Если исходить из данной величины, то к этому антибиотику чувствительно от 20 до 45 % бактероидов группы *B. fragilis* [84, 180, 193, 237]. Разброс результатов значителен. Существенны, соответственно, различия по МПК среди чувствительных и среди устойчивых культур: от десятых долей микрограмма до 128 мкг/мл. Сводные данные показывают, что наибольшее количество резистентных культур обнаружены среди *B. ovatus*, *B. vulgatus* и *B. thetaiotaomicron* [85].

Есть данные, позволяющие считать гатифлоксацин таким же активным по действию на бактероиды *in vitro*, как и моксифлоксацин [231].

В давних работах, выполненных в прошлом веке, можно было встретить результаты исследований, свидетельствующие о чувствительности части культур *B. fragilis* к тетрациклинам. Однако в дальнейшем клинического и лабораторного подтверждения эти данные не нашли. В исследованиях последних лет тетрациклины практически не фигурируют, но это если иметь в виду те из них, которые принадлежат к этой группе антибиотиков в строгом понимании их химической принадлежности. Однако к тетрациклинам принадлежит (пусть с некоторыми оговорками) антибиотик тигециклин (в некоторых работах на русском языке — тайгециклин), молекула которого очень близка по строению к молекуле тетрациклина. К нему бактероиды в целом ряде случаев чувствительны. На это было обращено внимание, и тигециклин в настоящее время является объектом изучения как препарат, активный в отношении анаэробов в целом. Бактероиды чувствительны к тигециклину в концентрациях от 0,03 до 32 мкг/мл, что позволило авторам считать их чувствительными усредненно в 90% наблюдений [32, 42, 143, 234]. За предельную концентрацию чувствительности (break-point) была взята МПК 4 мкг/мл. Насколько полученные данные

о чувствительности бактероидов к тигециклину имеют клиническое значение, пока не определено (впрочем, как и судьба самого антибиотика).

Есть пока немногочисленные данные о чувствительности бактероидов к линезолиду. Однако его МПК относительно велика — усредненно около 1 мкг/мл, хотя есть и более чувствительные и, наоборот, более резистентные клетки [184, 234].

Антибиотики макролидной группы признаны малоактивными в отношении бактероидов, хотя при титровании ряд штаммов по МПК может оказаться чувствительным. Как правило, ни один из макролидов как противобактероидный препарат не рассматривается (соответственно и не тестируется).

Бактероиды устойчивы к бензилпенициллину и ампициллину (естественно, и к амоксициллину). Гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин) также не активны в отношении этой группы бактерий. Несколько новых противоанаэробных препаратов, таких как нитазоксанид, рифаксимин, тоже оказались бесперспективны в отношении действия на бактероиды.

Если судить по чувствительности бактероидов к антибиотикам, о возможности использовать те или иные препараты для эмпирической терапии заболеваний, ими вызванных, то по сути в той или иной степени активны метронидазол, карбапенемы и сочетание пиперациллина с ингибитором бета-лактамаз тазобактамом. Применение остальных или требует микробиологического тестирования чувствительности, или исключается, хотя споры вокруг этого вопроса ведутся.

Род *Prevotella*. Довольно большая группа бактерий, включающая по меньшей мере 48 видов. Из них 39 обнаружено у человека [216]. Все ли они являются возбудителями заболеваний — остается предметом дискуссии. Не вызывает сомнений патогенность *P. bivia*, *P. disiens*, *P. melaninogenica*, *P. loescheii* (допускаемое в некоторых руководствах написание *P. leoscheii* не является верным), *P. oris*, *P. buccae*. Некоторые авторы упоминают как болезнетворные *P. baroniae*, *P. dentalis*, *P. multiformis*, *P. timonensis* и ряд других видов. Превотеллы относятся к числу микроорганизмов, называемых «нормальной микрофлорой» человека. Их можно обнаружить в ротовой полости, верхних дыхательных путях, кишечнике, мочеполовой системе, особенно женщин. Естественно, при патологии этих органов превотеллы обнаруживают чаще всего в ассоциации с другими микробами. Но насколько велика их роль в этиологии

заболеваний — порой оценить непросто. Отсюда и неопределенность в оценке патогенности тех или иных видов рода превотелл. А ведь это фактор, имеющий прямое отношение к выбору антимикробного лекарственного средства.

Превотеллы многие годы относились к роду бактероидов. Действительно, морфологические, культуральные свойства этих двух родов имеют ряд общих черт. Решающую роль в «размежевании» тех и других сыграли генетики. Но нельзя не отметить, что по восприимчивости к действию антибиотиков специалисты всегда делили бактероиды на менее чувствительные (группа *B. fragilis*) и более чувствительные. В последней группе оказались многие виды, перешедшие в род *Prevotella*.

Бактерии этого рода — грамотрицательные полиморфные палочки, неподвижные, чувствительные к действию желчи, ферментирующие многие сахара. Превотеллы строгие анаэробы, требовательны к составу питательных сред, их рН и редокс-потенциалу. Среди других диагностических (дифференциальных) показателей — устойчивость к таким антибиотикам, как канамицин (1000 мкг), ванкомицин (5 мкг), полимиксин (10 мкг). Хотя следует заметить, что устойчивость к полимиксинам — тест не самый надежный. Есть штаммы, чувствительные к ним.

Превотеллы считают возбудителями многих разных и по тяжести, и по локализации заболеваний человека и животных [69,72, 154]. Хотя все авторы, имевшие возможность сравнивать, утверждают, что бактероиды значительно чаще являются причиной патологии, в том числе и в наиболее тяжелой форме, нежели «родственные» им превотеллы [154]. Первые скорее возбудители заболеваний, требующие стационарного, вторые — чаще амбулаторного режима. Тем не менее речь идет о вызванных превотеллами тяжелых поражениях дыхательных путей и легких, включая аспирационную пневмонию, абсцесс легкого, эмпиему плевры. Они вносят свою лепту в развитие бронхолегочных осложнений при муковисцидозе. Превотеллы выделены из гнойных ран, в том числе термического происхождения, из содержимого абсцессов мягких тканей; с ними связано осложненное течение укушенных ран. Достаточно часто превотеллы являются возбудителем поражений мочевыводящих путей и женской половой сферы. Микроб в монокультуре и в ассоциации с другими микроорганизмами найден при самых разных патологиях: назофарингит, ринит, остеомиелит, конъюнктивит, абсцесс мозга, диабетическая язва ног.

Серьезное значение придается роли превотелл в происхождении заболеваний тканей ротовой полости, в том числе пародонтоза. Наконец, они способны вызвать сепсис и эндокардит, хотя такая патология встречается достаточно редко [117, 121].

Сказанное с очевидностью свидетельствует о необходимости антимикробной терапии в комплексе лечебных пособий при перечисленных выше заболеваниях, а это в свою очередь означает, что микроб должен быть чувствителен к назначаемым препаратам. Особый интерес к этому вопросу связан с тем, что превотеллы длительно причисляли к бактероидам, а эти микроорганизмы часто резистентны полностью или частично ко многим этиотропным лекарственным средствам. Следует заметить, что еще в тот период, когда бактероиды и будущие превотеллы представляли собой единый род (*Bacteroides*), было отмечено, что его представители очень различны по восприимчивости к действию антибиотиков. Как уже упомянуто выше, виды, входящие в так называемую группу *B. fragilis*, были значительно устойчивее к антибиотикам, чем многие другие. Последние более чувствительны, и в дальнейшем некоторые из них вошли в новый род *Prevotella*. Антибиотикочувствительность оказалась неплохим маркером родовых различий этих анаэробных бактерий.

Антимикробная терапия процессов, вызванных превотеллами, считалась достаточно эффективной именно в силу активности многих препаратов в отношении этих микроорганизмов. В некоторых руководствах конца прошлого века утверждалось (не без оснований), что микроб чувствителен к антибиотикам самых разных групп, включая пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, тетрациклины, макролиды и многие другие. Так и было. В последние годы положение пусть медленно, но стало меняться не в лучшую сторону. Всё чаще появляются сообщения о резистентных клетках. Их зачастую немного, но они стали реальностью. Сугубо условно можно выделить те антибиотики, к которым превотеллы как правило чувствительны, далее идет группа препаратов, к которым микроб резистентен в пределах 10–20% штаммов, но не более, и, наконец, есть те антимикробные средства, к которым превотеллы устойчивы более часто. Естественно, речь не идет об аминогликозидах, к действию которых анаэробы природно невосприимчивы во всех случаях.

В первую группу могут быть включены карбапенемы. В основном изучены меропенем, имипенем и эртапенем [92, 180, 182].

Лишь единожды было упомянуто, что 1% штаммов оказался устойчив к этим антибиотикам. Резистентность превотелл к пенициллинам определяется их способностью синтезировать бета-лактамазы. Неудивительно, что среди наиболее активных оказались сочетания ампициллина с сульбактамом, амоксициллина с клавулановой кислотой и пиперациллина с тазобактамом [92, 180]. Как известно, тазобактам, сульбактам и клавулановая кислота являются ингибиторами бета-лактамаз, что и определило преимущество сочетанных препаратов в сравнении с действием только пенициллинов. Устойчивость цефамицинов к действию бета-лактамаз, возможно, явилась причиной высокой чувствительности превотелл к цефокситину [164, 234]. Оговоримся сразу, что эта характеристика не распространяется на их чувствительность к цефалоспорином (не цефамицинам).

Неоднозначна оценка активности метронидазола в отношении этой группы анаэробов. Сказанное касается не столько самой чувствительности превотелл к препарату (в целом она высока), сколько тенденции в появлении устойчивых клеток [106, 183]. Процесс идет медленно, но он существует, и признаков его обратимости нет. Скорее наоборот. Называют разные цифры: от 1,5 до 9% штаммов устойчиво или малочувствительно к метронидазолу. Впрочем, пока метронидазол остается одним из препаратов выбора. Микроб чувствителен к таким новым антибиотикам, как тигециклин, рифаксимин, но с учетом отсутствия убедительных и утвержденных критериев оценки этого показателя, к полученным данным (МПК) приходится относиться достаточно осторожно.

Следующая группа антибиотиков — это те, которые достаточно часто упоминаются в арсенале средств, пригодных для терапии инфекций, вызванных превотеллами. Но в то же время признаётся нарастающая устойчивость к ним микроба. Среди них прежде всего следует упомянуть клиндамицин. В прошлом веке он вместе с метронидазолом входил в число препаратов, занимавших лидирующие позиции по активности в отношении превотелл. Сегодня всё выглядит далеко не так оптимистично. Правда, цифры приводятся очень разные [106, 183]: от 10 до 40% устойчивых штаммов, в том числе с МПК клиндамицина до 256 мкг/мл и более. Повторим, эта характеристика имеет тенденцию к росту. Очень похожа ситуация с чувствительностью превотелл к пенициллинам. Естественно, речь не идет об их сочетаниях с ингибиторами бета-лактамаз. В 10–40% наблюдений превотеллы резистентны к пиперациллину.

К ампициллину устойчиво около половины культур, так же как к амоксициллину. А вот бензилпенициллин неактивен в отношении 50–85% превотелл [12, 106, 219]. По сути, этот антибиотик может быть отнесен к числу просто неактивных. Но читатель может встретить в некоторых работах признание его эффективности при подавлении микроба. Уже упомянуто, что превотеллы образуют бета-лактамазы. Становится очевидной причина радикальных различий в чувствительности микроба к пиперациллину и пиперациллину в сочетании с тазобактамом, ампициллину и комплексу ампициллина с сульбактамом, амоксициллину и к нему же в сочетании с клавулановой кислотой. Кроме того, необходимо еще раз вспомнить, что возможность введения пенициллинов, бензилпенициллина в первую очередь, в мегадозах зачастую делает «нечувствительность» превотелл преодолимой, а критерии оценки чувствительности–резистентности несостоятельными. Очевидно и то, что продукция микробом бета-лактамаз отнюдь не является обязательной. Это индуцированный признак.

Уже отмечена чувствительность превотелл к цефокситину. Она определяет перспективу клинического применения этого антибиотика при соответствующих по этиологии заболеваниях. Иное дело, если речь идет о других антибиотиках сходной структуры. Цефалоспорины первого поколения малоактивны. Среди цефалоспоринов следующих поколений (объектами изучения были цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефтаролин) число устойчивых штаммов составляло около 50%, причем резистентность была значительной, МПК до 256 мкг/мл и даже большей. Однако обращает на себя внимание чрезвычайно большой разброс МПК, от сотых долей мкг до весьма значительных цифр. Такая же тенденция характерна для действия фторхинолонов. К моксифлоксацину и левофлоксацину резистентны оказались 20 и 40% штаммов соответственно, но к trovафлоксацину и гатифлоксацину устойчивости не наблюдалось [92, 112, 231, 232]. Однако уместно вспомнить, что критерии чувствительности анаэробов определены только для моксифлоксацина, да и сама проблема чувствительности превотелл к фторхинолонам изучена ограниченно. Поэтому к такому различию пока следует относиться с осторожностью.

Около половины штаммов превотелл невосприимчивы к действию тетрациклинов, включая доксициклин [100, 183]. Однако это не относится к тигециклину. Единичные сообщения говорят

о чувствительности микроба к этому антибиотику большей части изученных культур. Однако среди них есть и те, для которых МПК составляет 2–4 мкг/мл. И в этом случае отсутствие критериев чувствительности затрудняет оценку полученных данных.

Превотеллы резистентны не только к аминогликозидам. Малоактивны ванкомицин и даптомицин [42, 73]. Противоречивы мнения об активности макролидов; от оптимистичных до негативных. В практическом плане последние более адекватны. Следует упомянуть также и об установленной способности превотелл образовывать биопленки, которые существенно влияют на способность микроорганизмов защищать себя от действия антибиотиков. Ротовая полость в этом отношении создает оптимальную возможность для подобной формы вегетации превотелл [163].

Род *Fusobacterium*. Эта группа анаэробных микроорганизмов включает 14 видов [216]. Иногда называют и большую цифру. По меньшей мере 10 видов обнаружено у человека, но болезнетворность доказана не для всех. Не вызывает сомнений патогенность *F. necrophorum*, *F. nucleatum*, *F. mortiferum*, *F. varium* [72, 216]. Достаточно много сообщений, в которых как этиологический фактор упоминают некоторые иные виды (*F. necrogenes*, *F. noviforme*, *F. russii* и др.).

Фузобактерии — граммотрицательные неспорообразующие палочки, полиморфные (от кокковидных до нитеобразных). Микроб требователен к условиям культивирования. Для получения его роста в лабораторных условиях требуются обогащенные питательные среды. Еще одно неперемное условие — строгий анаэробизм: фузобактерии облигатные анаэробы в полном смысле этого слова. Бактериологическая диагностика фузобактерий усложнена из-за морфологического разнообразия клеток, особенно *F. necrophorum* и *F. mortiferum*. Микроб обладает ограниченными биохимическими признаками (в том числе сахаролитическими). Ориентируются на индолообразование: *F. nuclearum* и *F. necrophorum* стабильно, *F. varium* и *F. mortiferum* непостоянно дают положительную реакцию. Серьезное значение придают антибиотикочувствительности как одному из признаков, позволяющих отличить фузобактерии от других граммотрицательных анаэробов. Они чувствительны к 1000 мкг канамицина и 10 мкг полимиксина Е, но устойчивы к 3 мкг ванкомицина. Таким «набором» признаков фузобактерии существенно отличаются от двух других наиболее частых патогенов — бактероидов и превотелл.

Фузобактерии являются возбудителями широкого круга заболеваний человека, в том числе тяжелых и крайне опасных для жизни больного [33, 72, 162]. Однако прежде всего следует упомянуть, что они составная часть так называемой нормальной микрофлоры человека. В частности *F. necrophorum* можно обнаружить в полости рта, кишечнике, наружных половых органах женщин. В кишечном содержимом находят *F. nucleatum*, *F. mortiferum*, *F. varium*, правда, последний вид значительно реже, чем другие. *F. nucleatum* является представителем микрофлоры влагалища женщин и полости рта. Следует признать: как и почему фузобактерии становятся причиной тяжелой патологии — изучено недостаточно. Попытка поделить *F. necrophorum* на инвазивные и неинвазивные штаммы убедительных результатов не дала [33], хотя в ряде работ такая возможность декларируется. Тем не менее существуют как достаточно убедительные предпосылки для развития инфекции, так и те, которые еще требуют подтверждения. К первым, безусловно, следует отнести наличие патологии, которая предшествует инвазии фузобактерий [55, 162]. Спонтанное возникновение инфекции хотя и допускается, но представляется слабо доказанным. Специфический процесс возникает как следствие самых разных изменений в тканях — механическая или иная травма, воспаление вирусной или бактериальной природы и т. п. Естественно, состояние больного в немалой степени тому способствует. К таковым, в частности, отнесена недостаточность иммунитета у детей, у больных, перенесших тяжелое заболевание, при истощении и пр. Традиционно серьезное внимание уделяется факторам вирулентности самого возбудителя, но вот эта характеристика фузобактерий изучена явно недостаточно. Более того, об их свойствах часто судят по микробам, выделенным в ветеринарной практике, хотя, как полагают, фузобактерии — возбудители заболеваний у человека и у животных нетождественны [55]. Тем не менее можно утверждать, что фузобактерии продуцируют ряд токсичных продуктов, определяющих патогенез вызванных ими заболеваний. Характерно, что в большинстве случаев эти токсичные продукты имеют своей мишенью кровеносную систему, клетки крови человека и животных. Среди наиболее изученных — лейкотоксин, подавляющий активность клеток белой крови или приводящий к их гибели, особенно это касается нейтрофилов. Найдено, что он активен и в отношении тромбоцитов, функция которых в результате его действия угнетается. Фузобактерии образуют гемолизин, который разрушает

эритроциты. Однако, показано, что объектом его воздействия могут быть клетки не только красной, но и белой крови. Нарушение кровотока связывают с гемагглютинином. Тромбообразование — одно из наиболее демонстративных и опасных проявлений действия фузобактерий. Оно в определенной степени может быть объяснимо образованием и этого токсина и, как полагают, других метаболитов, в том числе полисахаридов. Они образуются при распаде микробной клетки. Полисахариды, как известно, оказывают и общетоксическое действие.

Перечень заболеваний, вызываемых фузобактериями, достаточно велик. Это поражения мягких тканей, женской половой сферы, легких, это абсцессы различной локализации, в том числе внутренних органов и мозга, сепсис, патология костей и суставов. Однако центральное место в этом перечне занимают те деструктивные процессы, которые развиваются в ротовой полости, в гортани и окружающих их тканях. Именно там берут начало все те драматичные заболевания, которые способны привести к гибели больного и которые в свете обсуждаемой в этой книге темы требуют точной массивной антибиотикотерапии [33, 55, 109, 162]. Перечисленные выше патологии различных органов и тканей очень часто берут свое начало именно в орофарингеальной области. Заболевания на ранних стадиях выглядят достаточно тривиально: боли в горле, симптомы тонзиллита, фарингита. Вполне возможно, что в их этиологии фузобактерии не играют какой-либо роли. Однако дальнейшее развитие процесса может быть достаточно быстрым и драматичным с некрозом миндалин и окружающих тканей, образованием перитонзиллярного абсцесса, тромбозом сосудов и обширной деструкцией, выходящей за пределы ротовой полости. Крайней, наиболее тяжелой формой подобных поражений, вызванных фузобактериями, является так называемый синдром Лемера (Лемьера, Лемэра, Lemierre), названный так в честь врача, впервые описавшего это заболевание в 1936 г. Приводят разный симптомокомплекс этой патологии, но главное заключается видимо в триаде — очаг деструкции в орофарингеальной области, тромбоз внутренней яремной вены, септикопиемия. Следует подчеркнуть два принципиальных момента, характеризующих именно синдром Лемера: этиология заболевания — фузобактерии, развитие — генерализация септического процесса с образованием метастазов в отдаленные органы и ткани. Впрочем, с возбудителем патологии всё не так четко. Есть авторы, которые считают, что им является

только *F. necrophorum*, другие — и *F. nucleatum* тоже, наконец, допускается роль разных бактерий, включая и облигатные, и факультативные анаэробы (бактероиды, стафилококки, стрептококки и др.). Однако анализ литературы убедительно свидетельствует о преимущественной роли фузобактерий, *F. necrophorum* в первую очередь. С учетом выбора антимикробного средства и особенностей микробиологической диагностики (фузобактерии — не самый простой объект для исследования) следует признать правоту тех, кто подчеркивает особую роль фузобактерий в происхождении тяжелой патологии тканей рта и глотки. По мнению большинства, лечить до установления бактериологического диагноза следует прежде всего фузобактериоз.

Антибиотикотерапия является важной частью комплексного решения проблемы лечения этой группы заболеваний. Естественно, основой ее является чувствительность представителей рода *Fusobacterium* к антимикробным препаратам. В большинстве работ, принадлежащих врачам-практикам, обычно перечисляют стандартный набор тех этиотропных лекарственных средств, которые целесообразны и для лечения процессов, вызванных фузобактериями, и при большинстве других анаэробных инфекций: бензилпенициллин, другие пенициллины, в том числе в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз, клиндамицин, метронидазол, цефокситин. В то же время авторы обращают внимание на следующее важное обстоятельство. После внедрения антибиотиков тяжелые деструктивные патологии, вызванные фузобактериями, в том числе такие как синдром Лемера, ангина Винсана, нома, стали редкостью. Однако в последние годы сообщения о больных с синдромом Лемера появляются всё чаще. Объяснение этому ищут в распространении иммунодефицитных состояний, влиянии экологических факторов, но, главное, в появлении устойчивых штаммов бактерий, в том числе фузобактерий [55, 109]. Возникает вопрос: насколько последнее утверждение верно, действительно ли фузобактерии, которые ранее считались чувствительными к перечисленным «антианаэробным» препаратам, сегодня устойчивы. Ответ может быть дан двоякий. С одной стороны, очевидна существенная (для клиники) устойчивость фузобактерий к пенициллину. По некоторым данным, число резистентных штаммов может достигать 30–50% [106, 232, 234]. Если учесть, что бензилпенициллин остается основным антибиотиком, который упоминают как средство терапии инфекций, вызванных фузобактериями, то

такие цифры представляются значимыми и достаточно тревожными. Правда, мегадозы бензилпенициллина, вводимые больному, позволяют в ряде случаев преодолеть устойчивость. Но для этого надо знать МПК, а клиническая ситуация нечасто дает время на подобное тестирование. Закономерно, что устойчивость к бензилпенициллину может распространяться и на другие пенициллины, хотя строгого параллелизма не прослежено [112, 219]. Значительно благополучнее выглядят результаты определения чувствительности фузобактерий к другим этиотропным лекарственным средствам, входящим в группу противанаэробных [49, 90, 219, 231]. Микробы практически не бывают устойчивы к метронидазолу. Как правило, они чувствительны к карбапенемам (имипенему, меропенему, эртапенему). Лишь отдельные штаммы резистентны к защищенным пенициллинам (пиперациллин с тазобактамом, ампициллин с сульбактамом, амоксициллин с клавулановой кислотой), хотя сам факт возможной резистентности микроба к таким препаратам интересен с точки зрения механизмов этого явления.

Фузобактерии чувствительны к клиндамицину. В отличие от большинства других облигатных анаэробов, резистентность которых к этому антибиотику растет, устойчивые к нему штаммы фузобактерий редки. В ряде исследований их вообще не обнаружили [12, 154]. При инфекциях, вызванных фузобактериями, клиндамицин вполне приемлем. Однако при тяжелых формах патологии приходится считаться с тем, что его действие носит преимущественно бактериостатический характер.

Фузобактерии чувствительны к цефокситину [90, 164, 234]. МПК антибиотика менее 1 мкг/мл, что значительно (в десятки раз) меньше пороговой концентрации. В витральных исследованиях эти бактерии чувствительны к ряду цефалоспоринов второго–третьего поколений. Клиническое значение последнего факта не установлено.

Активность фторхинолонов в отношении фузобактерий представляет собой достаточно «пеструю картину» [102, 112, 234]. Критерии чувствительности для анаэробов установлены только применительно к моксифлоксацину. Можно утверждать, что резистентность фузобактерий к моксифлоксацину, гатифлоксацину, левофлоксацину, цiproфлоксацину возможна. Насколько этот факт имеет клиническое значение, еще требует изучения.

Фузобактерии резистентны к аминогликозидам. Многие штаммы невосприимчивы к действию ванкомицина, тейкопланина, линезолида, квинупристина — дальфопристина.

Бактерии рода *Porphyromonas*. Отметим сразу, что проблема чувствительности (резистентности) к антибиотикам микроорганизмов, принадлежащих к этому роду, не является столь же актуальной, как для многих других анаэробов. Правда, идеализировать ситуацию тоже нельзя. Тем не менее есть достаточное количество противомикробных лекарственных средств, к которым *Porphyromonas spp.* практически не бывает устойчива и негативная динамика в этом случае или отсутствует, или пока ограничена. Образно говоря порфиромонады не бактериоиды. А ведь на самом деле род *Porphyromonas* выделен из рода *Bacteroides*. И если судить по чувствительности к антибиотикам, такое разделение было обоснованным (хотя, естественно, главными были генетические характеристики). Произошло это совсем недавно, в 1988 г.

Сегодня род *Porphyromonas* включает 15 видов, но только 7 из них найдены у человека. Среди последних есть те, болезнетворность которых общепризнана (*P. gingivalis*, *P. asaccharolyticus*, *P. endodontalis*). Единичные случаи выделения из патологического материала представителей других видов не всеми признается убедительным доказательством их патогенности.

Культуральные свойства этих микроорганизмов не способствуют их видовой диагностике в условиях клинических лабораторий медицинских учреждений [216]. Тем не менее определенная дифференциация возможна. Это грамотрицательные короткие палочки. В ряде руководств их называют коккобациллами. Они не ферментируют сахара. Одни виды образуют каталазу, другие нет (в том числе *P. asaccharolyticus* и *P. gingivalis*). Важным признаком наиболее болезнетворных видов является пигментообразование. Некоторые из них образуют индол (*P. gingivalis*, *P. asaccharolyticus*). Микроб чувствителен к ингибирующему действию желчи. На плотных питательных средах бактерии дают рост в виде мелких пигментированных колоний с черным или темно-серым центром. Правда, пигментация не всегда очевидна. Для этого часто нужна длительная инкубация (3 дня и более). Росту микроба способствует присутствие других микроорганизмов иной принадлежности (сателлитный рост).

Патогенность *Porphyromonas spp.*, их роль в этиологии ряда заболеваний человека сомнений не вызывает. По утверждению S. Finegold [72], микроб входит в группу тех анаэробов, которые наиболее часто вызывают инфекции (наряду с бактериоидами,

кlostридиями, анаэробными кокками и др.). Их перечень достаточно велик [46, 72, 106, 157]. Это хирургический сепсис, раневая инфекция, в том числе после укуса животных, осложненные трофические язвы, гинекологическая патология (преимущественно влагалиты), но наибольшее количество клинических наблюдений посвящено патологии полости рта, тех тканей, которые связаны с зубами. Подчеркивается, что инфекция может протекать достаточно тяжело и, более того, микроб способствует и тяжести процесса, и его рецидивированию. *Porphyromonas spp.* может вызвать как острый процесс, так и поддерживать его хроническое течение. Многое зависит от своевременной, выверенной терапии, в том числе, а зачастую и главным образом противомикробной.

Выбор антибиотика зависит от чувствительности бактерий рода *Porphyromonas* к этой группе лекарственных средств. Уже подчеркивалось, что активных в отношении микроба препаратов сравнительно много, а устойчивость к ним возникает нечасто и постепенно. Выведем за скобки всю группу аминогликозидов, которая неприемлема для лечения всей группы анаэробов: исследователями она не рассматривается. Есть антимикробные препараты, к которым род *Porphyromonas* практически всегда чувствителен (по крайней мере на момент написания книги). Это метронидазол, карбапенемы (имипенем, меропенем), сочетания пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз [92, 106, 112, 177]. Заметим, что это данные как давних лет, так и исследований последнего времени. Закономерно утверждение, что чувствительность бактерий этого рода к названным антибиотикам не требует тестирования и что их можно назначать в качестве средств эмпирической терапии. Тут есть предмет для дискуссии, но нельзя не признать убедительность исходных данных для подобной точки зрения.

Обсуждая чувствительность *Porphyromonas spp.* к другим антибиотикам, можно отметить, что резистентность отдельных штаммов к ним возможна, но она редко является существенной. Если иметь в виду те антибиотики, которые относят к числу «антианаэробных», то прежде всего следует отметить противоречивость информации о резистентности микроба к клиндамицину. Она в одних исследованиях отсутствовала, в других достигала 35% [49, 90, 100, 106]. Следует признать, что резистентность *Porphyromonas spp.* к этому антибиотику достаточно часта и есть необходимость в ее определении, если речь идет о целесообразности назначения клиндамицина больному.

Бактерии рода *Porphyromonas* способны продуцировать пенициллиназы. Спектр этих ферментов изучен недостаточно, но, безусловно, этот фактор определяет устойчивость микроба к пенициллину, ампициллину и пиперациллину, которую отмечают у 5–15% культур. Характерно и важно для клиники, что при сочетании пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом) устойчивость микроба к этим антибиотикам преодолевается.

Резистентность *Porphyromonas spp.* к фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) отмечена у 2–8% культур, к цефтриаксону у 10–20%. У ряда штаммов обнаружен ген (*tetQ*), свидетельствующий о возможной резистентности микроба к тетрациклину.

Трудно прогнозировать, насколько реальна резистентность бактерий рода *Porphyromonas* к антибиотикам в будущем. Сравнение данных прошлых лет и сегодняшнего дня говорит об ограниченном росте числа устойчивых штаммов к клиндамицину, пенициллинам (без ингибиторов пенициллиназ) и о сохранении чувствительности к базовым противоанаэробным антибиотикам (метронидазол, карбапенемы, пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз).

***Bilophila wadsworthia*.** В рамках обсуждаемой проблемы антибиотикотерапии инфекций, вызванных облигатно анаэробными бактериями, этот микроорганизм заслуживает серьезного внимания. Не секрет, что он редко фигурирует в результатах бактериологических исследований клинических лабораторий. Но вероятнее всего, это порождено теми сложностями, которые возникают при его выделении, а не той ролью, которую микроб на самом деле играет в возникновении острых заболеваний органов живота. Она более весома, чем принято думать. *Bilophila wadsworthia* в то же время не самый «удобный» микроб при выборе антимикробного средства. Он может быть причислен к тем облигатно анаэробным бактериям, которые достаточно часто бывают резистентны к антимикробным препаратам (например, как и бактериоиды), в том числе к наиболее применяемым в клинической практике. Отсутствие надежного метода определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам довершает картину той неопределенности, которая существует в практике противомикробной терапии инфекций (в основном абдоминальных), в происхождении которых *Bilophila* занимает важное место. Впрочем, и этот вопрос заслуживает значительного внимания, чего практически не наблюдается.

Род *Bilophila* включает (пока) только один вид — *B. wadsworthia*. Это грамотрицательные палочки, строгие анаэробы. Микроб очень требователен к ростовым факторам. На питательных средах (т. е. *in vitro*) растет медленно, долго. На плотной питательной среде он образует мелкие, полупрозрачные колонии, которые не всегда заметны при росте микробной ассоциации. Не ферментирует сахара, восстанавливает нитраты в нитриты, образует уреазу (около 75 % штаммов). Толерантен к действию желчи; более того, желчь (соли желчи) и соли пировиноградной кислоты стимулируют рост микроба. Он образует каталазу и сероводород [24, 203].

Как уже подчеркнуто выше *B. wadsworthia* рассматривают как возбудителя острых заболеваний органов живота, в том числе острого аппендицита, перитонита, внутриабдоминальных абсцессов, а также инфекций ротовой полости, гинекологической сферы, кожи и мягких тканей [24, 72, 83]. Хотя факторы патогенности *B. wadsworthia* изучены недостаточно, установлено, что к таковым могут быть отнесены капсулярный полисахарид, литические ферменты, факторы свертывания крови. Допускается синтез эндотоксина. Микроб редко обнаруживают в кишечном содержимом здоровых людей, но он часто присутствует в ткани деструктивно измененного червеобразного отростка (до 50 % наблюдений), в перитонеальном экссудате, гнойном содержимом абсцессов брюшной полости и печени. Именно частое, системное выделение этого микроба из патологического материала при его отсутствии в неизменных тканях, прежде всего органов живота, рассматривают как убедительное доказательство этиологической роли *B. wadsworthia*, а следовательно, и как основание для противомикробной терапии с учетом чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Как показал ряд исследований, вопрос о выборе антибиотика для лечения инфекций, вызванных *Bilophila sp.*, не имеет очевидного ответа. Этому способствует сам факт позднего выделения микроорганизма, что препятствует и бактериологической диагностике, и своевременному определению чувствительности возбудителя к антибиотикам. Методика такого тестирования и сами критерии чувствительности (резистентности) в лучшем случае условны (практически отсутствуют). Зато то, что известно, как уже подчеркивалось выше, говорит о возможной невосприимчивости микроба к действию тех антибиотиков, которые принято считать «антианаэробными» [25, 64, 92, 135, 178, 219]. Уже в ранних работах, опубликованных в прошлом веке, была отмечена устойчивость

или ограниченная чувствительность микроба к ампициллину, пиперациллину, тикарциллину, тетрациклинам, фторхинолонам. Бактерицидным действием обладал только метронидазол, в то время как цефокситин, клиндамицин, хлорамфеникол, имипенем действовали преимущественно бактериостатически [25]. Исследования последних лет выявили рост числа устойчивых штаммов *B. wadsworthia*. Около половины выделенных культур оказалось устойчиво или малочувствительно к ампициллину и тикарциллину в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз, до 100% — к цефокситину. Большое количество штаммов оказалось резистентно к меропенему и клиндамицину. Однако следует подчеркнуть одно очень важное обстоятельство, которое порождает неопределенность в оценке полученных результатов. Показано, что чувствительность (резистентность) микроба весьма зависима от методологии исследования [135]. Признанный наиболее адекватным для тестирования анаэробов метод серийных разведений в плотной питательной среде выявил значительно больше устойчивых микроорганизмов, чем Е-тест. Метод серийных разведений в жидкой питательной среде показал промежуточные данные о чувствительности микроба к целому ряду антибиотиков. Еще раз приходится подчеркнуть, что надежной методологии определения чувствительности *Bilophila wadsworthia* к противомикробным препаратам, обеспечивающей результат и не вызывающий сомнений, пока фактически нет.

Однако для клинической практики, для выбора антибиотика с лечебной целью важна базовая информация о возбудителе. С высокой долей вероятности можно утверждать, что наиболее приемлемым антимикробным лекарственным средством для подавления *B. wadsworthia* является метронидазол. Резистентность микроба к нему — пока явление редкое (хотя и возможное). Видимо, не потеряли своего значения карбапенемы, хотя опасность резистентности к ним существует.

Под *Sutterella*. Бактерии этого рода ранее были известны как *Bacteroides gracilis*. В результате генетического анализа эти микроорганизмы были разделены на два рода, один из которых был отнесен к кампилобактерам, а второй выделен в род, получивший название *Sutterella* (в честь известной исследовательницы анаэробных бактерий Vera Sutter). *Campylobacter gracilis* и *Sutterella spp.* очень близки по своим культуральным свойствам (почему их ранее и рассматривали как единый микроб). Тем не менее

в настоящее время их различают по немногочисленным признакам: в отличие от кампилобактеров *Sutterella* не обладает оксидазной активностью, растет в среде с содержанием 20% желчи и не восстанавливает трифенилтетразолий хлорид. До сих пор ведется дискуссия о том, принадлежит ли род *Sutterella* к облигатным анаэробам или микроаэрофилам [136, 233]. Правы, видимо, и те, и другие, поскольку есть штаммы, которые способны давать рост на плотных питательных средах в присутствии небольших количеств кислорода (до 6%), а другие такой способностью не обладают. Скорее всего, это результат недостаточно глубокого изучения свойств этих микроорганизмов. Исследования состава клеточных жирных кислот бактерий родов *Campilobacter* и *Sutterella* выявило существенные различия. Естественно, этот метод дифференциальной бактериологической диагностики широкого распространения не получил, но он убедительно подтверждает существование двух групп различных бактерий (и это по меньшей мере).

Род *Sutterella* включает три вида — *S. wadsworthensis*, *S. stercoricanis* и *S. parvirubra*. Это грамотрицательные палочки размером 0,5–1,0 × 1,0–3,0 μm. Как возможный возбудитель заболеваний человека рассматривают только *S. wadsworthensis*. Микроб находят при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, болезни Крона, язвенном колите, остром аппендиците [136, 137]. Однако его этиологическая роль изучена недостаточно. Микроорганизм обнаружен в кишечном содержимом не только больных, но и здоровых людей. Любопытны исследования, в которых делается попытка увязать симптомокомплекс аутизма с вегетацией в желудочно-кишечном тракте бактерий рода *Sutterella*. Микроб не находят или обнаруживают редко у здоровых детей и часто (но далеко не всегда) в слизисто-эпителиальном слое желудочно-кишечного тракта детей, больных аутизмом. Насколько микроб влияет на развитие болезни и симптомы поражения пищеварительного тракта при аутизме — это интенсивно изучается, но к окончательной точке зрения специалисты пока не пришли.

Чувствительность бактерий рода *Sutterella* к антибиотикам исследована явно недостаточно. И это должно привлечь внимание, поскольку в отличие от многих других облигатно анаэробных бактерий этот микроб может быть резистентен к широко применяемым антибиотикам. По резонному утверждению некоторых авторов, его чувствительность непредсказуема [42]. Найдено, что микроб может быть устойчив к клиндамицину, пиперациллину,

сочетанию пиперациллина с тазобактамом, цефтизоксиму в 10–40% наблюдений [32, 136]. Особо следует выделить устойчивость к метронидазолу около 30% штаммов этих бактерий [136]. В то же время *Sutterella sp.* найдена чувствительной к цефокситину, меропенему, цефтриаксону, амоксициллину в сочетании с клавулановой кислотой. Очевидно противоречие между двумя группами данных о чувствительности и резистентности бактерий. Это вполне объяснимо ограниченностью исследований и условностью тех критериев, которые были использованы — их для данного микроорганизма фактически нет. Взятые показатели были по сути произвольны, поскольку применительно именно к этому роду бактерий не разрабатывались.

Вопрос об антибиотикотерапии инфекций, в происхождении которых играет роль род *Sutterella*, пока остается открытым, впрочем, как и болезнетворность самого микроба.

Грамположительные анаэробные кокки. Речь пойдет о сравнительно большой группе анаэробных бактерий, не очень логично объединяемых в специальной литературе по морфологическому признаку и окраске по методу Х. Грама. На самом деле это достаточно разные микроорганизмы, отличные по многим признакам. Но исторически так повелось; знакомясь с публикациями об анаэробных микроорганизмах (в том числе в особенности по их чувствительности к антибиотикам) читатель постоянно будет встречаться именно с такой группой бактерий. Причина очевидна. Клинические микробиологи, начинавшие свою деятельность в прошлом веке, знали практически только два рода болезнетворных анаэробных грамположительных кокков — пептококки и пептострептококки. Однако в конце прошлого века и в начале нынешнего произошло резкое размежевание бактерий, главным образом за счет и пептококков, и пептострептококков. Появились новые представители этой группы анаэробов: роды *Anaerococcus* (2001 г.), *Parvimonas* (2006 г.), *Finegoldia* (1999 г.) и др. [139]. В медицинской литературе упоминаются 13 родов грамположительных анаэробных кокков и около 30 их видов. Процесс переименований практически до сих пор не прекратился. Он базируется на изучении культуральных свойств кокков, но еще в большей степени — их генома [139, 195]. Существенно и то, что идет накопление клинико-бактериологических данных о патогенности тех или иных представителей этих бактерий. Разночтений в данном вопросе тоже достаточно. Этому в немалой степени способствует

то обстоятельство, что анаэробные кокки часто находят в патологическом очаге вместе с другими бактериями, и облигатно, и факультативно анаэробными. Достаточно уверенно к числу болезнетворных причисляют представителей родов *Peptostreptococcus*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus*, *Finegoldia*, *Anaerococcus*. Их можно обнаружить в монокультуре, найти при повторных исследованиях биоматериала и, наоборот, отметить подавление роста микроба, совпадающее с улучшением состояния больного. Однако ряд исследований позволяет говорить о возможной этиологической роли представителей и других родов анаэробных кокков, тех же *Peptococcus*, *Atopobium* и др. Справедливо замечают, что провести грань между вегетацией микроба в патологических тканях и их болезнетворностью не всегда возможно. Это действительно так, если учесть, что практически все анаэробные кокки являются резидентной или по меньшей мере транзиторной микрофлорой человека.

Внимание к грамположительным анаэробным коккам (их иногда именуют анаэробными стрептококками) определяется еще и тем, что они входят в триаду самых частых (среди анаэробов) возбудителей заболеваний человека: бактериоиды, превотеллы и анаэробные кокки. Существует мнение, что именно последние наиболее часто являются причиной анаэробных инфекций. Правда, с этим согласны не все. Не так уж важно, кому отдается «пальма первенства». С учетом тематики данного издания главное, наверное, заключается в том, что существует необходимость в антимикробной терапии вызванных анаэробными кокками заболеваний. Для этого нужны противомикробные препараты, к которым эти бактерии чувствительны.

Уже упоминалось, что многие авторы, характеризуя восприимчивость анаэробных кокков к антибиотикам, объединяют все исследованные микроорганизмы в одну группу, не разделяя их на роды. В какой-то степени это приемлемо. Действительно, есть несколько антимикробных лекарственных средств, к которым все представители этих микроорганизмов чувствительны или почти всегда чувствительны — это карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем), сочетания пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз (ампициллин — сульбактам, амоксициллин — клавулановая кислота, пиперациллин — тазобактам), цефокситин. Однако даже этот короткий список может быть оспорен как теми, кто считает анаэробные кокки более чувствительными к антибиотикам, так и теми, кто укажет на возможность выделения устойчивых

к названным препаратам штаммов. И это естественно, поскольку речь идет, как уже говорилось, о достаточно разных микроорганизмах. Приведем основные характеристики болезнетворных кокков. Естественно, все они облигатные анаэробы и по методу Грама окрашиваются положительно (не обесцвечиваются).

Род *Peptostreptococcus*. Включает 18 видов, хотя в процессе таксономической перегруппировки подвергся существенному сокращению. Наиболее патогенными признаны *P. asaccharolyticus*, *P. tetradius*, *P. anaerobius*, *P. micros*, *P. prevotii*. Пептострептококки являются компонентом «нормальной» микрофлоры человека и других млекопитающих; их обнаруживают в полости рта, носоглотке, кишечнике, наружных половых органах женщин, на коже. Хотя пептострептококки и объединены в один род, тем не менее принадлежащие к ним виды достаточно различны по морфологии и иным культуральным признакам.

Перечень заболеваний, при которых были выделены пептострептококки, достаточно велик [42, 72, 117, 129]. Среди них абсцессы различной локализации — мозга, мягких тканей, брюшной полости, малого таза, воспаления бронхов и легких, эмпиема плевры, заболевания женской половой сферы и органов мочеиспускания. Пептострептококки выделены из крови при сепсисе и эндокардите, в том числе в монокультуре. *P. stomatis* рассматривают как возможный возбудитель патологии полости рта, в том числе альвеолярных абсцессов и внутризубной инфекции. Многочисленны сообщения об ulcerативных процессах в коже, вызванных пептострептококками обычно в ассоциации с другими бактериями (стафилококками, стрептококками). Пептострептококки (в их сегодняшней таксономической принадлежности) относятся к числу чувствительных к антибиотикам анаэробных кокков [49, 63, 114, 219, 220, 231]. Правда, некоторые авторы полагают, что определенная тенденция к увеличению МПК имеется, но она пока не является существенной [139]. Пептострептококки полностью или почти полностью (т. е. более чем в 95 % наблюдений) чувствительны к метронидазолу, карбапенемам (всем четырем применяемым в клинике), ванкомицину, цефокситину, хлорамфениколу, клиндамицину. Достаточно перспективна по действию на эти микроорганизмы активность некоторых весьма ограниченно или не применяемых при анаэробных инфекциях антимикробных препаратов, таких как цефтаролин, тигециклин, миноциклин, линезолид, даптомицин, квинупристин — дальфопристин, оритаванцин.

Не столь благополучно, зачастую даже противоречиво выглядят данные о чувствительности пептострептококков к фторхинолонам и пенициллинам (к последним даже в том случае, если они с ингибиторами бета-лактамаз). К ципрофлоксацину, левофлоксацину, гатифлоксацину, моксифлоксацину резистентно 15–20% культур [100, 231]. К пенициллинам (бензилпенициллину, ампициллину) — 8–22% выделенных от больных пептострептококков [112, 164, 231, 232]. Впрочем, некоторые исследователи приводят куда более спокойные результаты, отмечая, что устойчивость этих микроорганизмов и к фторхинолонам, и пенициллинам — явление редкое. Объяснение этого противоречия уже обсуждалось в этом издании. Особое внимание следует уделить чувствительности к бензилпенициллину, поскольку этот антибиотик традиционно причисляется к препаратам первого ряда при лечении инфекций, вызванных пептострептококками. Возможность устойчивости к нему этого рода анаэробных бактерий не оспаривается. Но важно, насколько эта резистентность преодолима в силу допустимого применения бензилпенициллина в больших дозах. Напомним, что анаэробные бактерии считаются чувствительными, если МПК пенициллина и ампициллина не превышают 0,5 мкг/мл. Действительно, для тех штаммов, которые признаны устойчивыми, МПК часто составляет 1–2 мкг/мл. При введении мегадоз бензилпенициллина в крови больного создаются концентрации, в десятки, а то и в сотни раз больше МПК. Однако в единичных случаях возможна высокая резистентность микроба к бензилпенициллину, ампициллину (амоксициллину), пиперациллину. К последнему особенно. МПК при этом превышают 256 мкг/мл. Очевидна целесообразность тестирования во всех доступных случаях чувствительности микроба к пенициллинам.

Следует упомянуть, что *in vitro* в отношении пептострептококков активны антибиотики макролиды (эритромицин, кларитромицин). Клиническая значимость этого свойства признания не имеет.

Finegoldia magna. Микроб, о котором пойдет речь, был выделен еще в 1933 г. На основании морфологических признаков его назвали *Diplococcus magna*. Позже, с учетом анаэробного роста, он был включен в род пептококков, а затем пептострептококков (1983 г.). И ряд лет микроб был известен как *P. magnus*. Однако по многим культурально-морфологическим признакам он существенно отличался от «классических» представителей рода. Это же подтвердили физико-химический анализ состава клетки,

а позже и генетические исследования. В результате возник новый род *Finegoldia* с единственным видом — *F. magna*.

Интерес к этому виду облигатно анаэробных бактерий определялся и определяется до сегодняшнего дня не только его микробиологическими особенностями. Главное, что привлекает внимание, это возрастающая роль микроба в возникновении заболеваний человека и, по убеждению некоторых авторов, отличие его чувствительности к антибиотикам от такой же характеристики у пептострептококков (из которых «вышел» микроб), естественно, в худшую для клиники сторону [34, 35, 139, 210].

F. magna — бактерия действительно своеобразная. Размеры кокков варьируют в широких пределах. В мазках они могут выглядеть как изолированные клетки, парные (отсюда первое название их рода), собранные в группу или цепочки (правда, обычно короткие). На плотных питательных средах (только богатых), колонии иногда сероватые, иногда желтые, иногда цвета среды в силу их прозрачности. Микроб для роста требует строго анаэробных условий, но в присутствии кислорода воздуха не гибнет, многие его клетки аэротолерантны. Отсутствие ферментации сахаров, непостоянство других биохимических признаков наряду с морфологическим своеобразием делает микробиологическую диагностику микроорганизма достаточно сложной задачей. Это тем более верно, если учесть, что в окрашенных по Граму мазках только часть клеток (обычно крупных) грамположительна, а другая часть (обычно мелких клеток) прокрашена плохо, неубедительно.

F. magna может быть обнаружена на ряде слизистых поверхностей человеческого тела: рот и гортань, кишечник тонкий и толстый, наружные половые органы женщин, кожа. Микроб считается частью так называемой нормальной микрофлоры человека. Но такая «география» куда шире, если речь идет о патологии, в возникновении которой этиологическим фактором признается этот микроб. Дело не только в его локализации в пораженной ткани. *F. magna* обладает довольно большим набором белков, которые в той или иной мере делают микроб болезнетворным. Они разные по механизму действия, не все изучены в достаточной степени. Очевидна функция протеолитических ферментов, обладающих коллагенолитическим и фибринолитическим действием. Серьезное внимание исследователей привлек протеин L, обладающий, судя по всему, поливалентными свойствами. С ним связывают подавление элементов клеточной защиты человека от бактериальной

инвазии, активацию факторов воспаления в тканях, выброс гистамина. У вирулентных штаммов обнаружены адгезины. Интересна способность одного из синтезируемого микробом продуктов разрушать естественные (тканевые) антибиотики человека — противомикробные пептиды. Найдены продуцируемые *F. magna* вещества, препятствующие репаративным процессам в пораженных тканях больного. Отмечено, что продукция всех этих факторов агрессии типична для штаммов, выделенных из патологических очагов, но они не найдены у контаминирующих клеток.

Уже подчеркивалось, что *F. magna* в последние годы привлекает внимание как возбудитель многих заболеваний человека. По мере совершенствования технологии выделения облигатных анаэробов микроб всё чаще обнаруживают при разных патологических процессах, вплоть до крайне тяжелых и затяжных [127, 129, 139, 169]. Перечень патологий, связанных с микробом, достаточно традиционен для анаэробных кокков: поражения кожи и мягких тканей, включая длительно текущие язвенные процессы и раневую инфекцию, воспаления дыхательных путей, легких и плевры, заболевания органов женской половой сферы, гнойные поражения брюшной полости, септические процессы, в том числе эндокардит. Обсуждается роль *F. magna* в возникновении септического шока, что, по данным авторов, вполне вероятно. Приводятся наблюдения септических осложнений после протезирования клапанов сердца и суставов. Они, в частности, связаны с установленной способностью *F. magna* образовывать биопленки [59]. Инородные тела рассматриваются как наиболее способствующие этому явлению.

Очевидно, что все перечисленные патологии предполагают как обязательную составляющую применение антимикробных препаратов. Естественно, микроб должен быть к ним чувствителен.

Анализ относительно немногочисленных исследований чувствительности (устойчивости) к антибиотикам *F. magna*, в том числе *Peptostreptococcus magnus* (это название применялось несколько лет даже после переименования микроба в конце прошлого века) позволяет сделать два заключения [35, 99, 100, 219, 220, 234]: во-первых, резистентность микроба к наиболее часто применяемым антианаэробным препаратам не носит пока драматического характера. Но, и это во-вторых, тенденция к росту числа невосприимчивых к действию антибиотиков штаммов *F. magna* несомненна.

Ограниченность клинико-микробиологического тестирования чувствительности *F. magna* к антибиотикам, отсутствие критериев

чувствительности ко многим антибиотикам анаэробов в целом и ко всем препаратам анаэробных кокков как самостоятельной группы (тем более *Finegoldia sp.*), несовершенство методологии самого исследования, видимо, явились причиной пестроты опубликованных по этой теме материалов. К числу активных прежде всего следует отнести пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин). В большинстве исследований МПК этих антибиотиков не превышали 0,25 мкг/мл (анаэробные бактерии считаются чувствительными, если МПК не превышают 0,5 мкг/мл). Однако некоторые авторы утверждают, что 6–20% культур *F. magna* резистентно к бензилпенициллину [34, 99, 139]. Микроб чувствителен к метронидазолу. МПК этого препарата обычно не превышают 4 мкг/мл (при контрольной концентрации резистентности 8 мкг/мл). Однако и в данном случае утверждается, что отдельные штаммы могут быть устойчивы к метронидазолу с МПК более 64 мкг/мл. Генетиками доказывалось, что ген, кодирующий резистентность, присутствует у микроба даже тогда, когда он чувствителен к нитроимидазолам, и возможна индукция устойчивости [100, 112, 139]. Феномен дерепрессии генов при антибиотикотерапии — явление известное. Цефокситин достаточно активен в отношении *F. magna* (МПК 0,5–1,5 мкг/мл). Менее активны другие цефалоспорины, МПК которых часто относительно велики, до 16 мкг/мл и более. Впрочем, прицельно чувствительность *F. magna* к цефалоспорином изучена недостаточно. Безусловно, высока чувствительность микроба к карбапенемам (имипенему, меропенему, эртапенему), МПК которых измеряются десятками долями мкг и редко достигают 1 мкг/мл [35, 90, 92, 220].

Наиболее драматичной представляется чувствительность *F. magna* к такому противоанаэробному антибиотику, как клиндамицин. Число устойчивых к нему штаммов растет, их около 20% с МПК до 256 мкг/мл и более [49, 90, 219].

При всей ограниченности информации чувствительность микроба к тетрациклинам (тетрациклин, доксициклин) выглядит достаточно ограниченной. 20% штаммов резистентно, МПК достигают 24–256 мкг/мл. Для тетрациклинов — величины весьма большие.

Достаточно «пеструю картину» представляет собой активность в отношении *F. magna* фторхинолонов [112, 197, 220]. Предельная для чувствительных штаммов концентрация 2 мкг/мл установлена лишь для моксифлоксацина и реальна только для так называемой

группы *B. fragilis* (CLSI), хотя в литературе авторы используют этот показатель практически для всех облигатно анаэробных бактерий (с чем согласиться можно только очень и очень условно, как принято говорить, на «безрыбье»). Впрочем, существующий документ допускает это с оговорками. Если ориентироваться на данную МПК, то к левофлоксацину микроб часто устойчив (МПК до 64 мкг/мл), к гатифлоксацину, гемифлоксацину и моксифлоксацину резистентность проявляется реже, но МПК могут достигать 6 мкг/мл (моксифлоксацин). Безусловно, проблема чувствительности облигатно анаэробных бактерий к фторхинолонам и *in vitro*, и, особенно, *in vivo* заслуживает дальнейшего изучения (в том числе *F. magna*).

Микроб в нескольких исследованиях найден чувствительным к тигециклину, МПК 0,25–0,75 мкг/мл [90, 99, 220].

На чувствительность *F. magna* к антибиотикам способно влиять образование микробом биопленок [59].

Роды *Peptoniphilus* и *Anaerococcus*. В начале века группой авторов на основании анализа последовательности нуклеиновых кислот 16S rDNA у рода *Peptostreptococcus* были выделены как самостоятельные роды *Anaerococcus* и *Peptoniphilus* [68]. Их индивидуальность была подтверждена также несколькими специфичными культуральными признаками. Представители обоих родов входят в число бактерий, представляющих обычную микрофлору человека, которая в данном случае в количественном отношении является минорной. Места их вегетации — кожа, ротовая полость, кишечник, наружные половые органы женщин [139, 181].

Патологические процессы, вызываемые этими анаэробными кокками, чаще локализуются в области их вегетации, но могут идти за рамками места обитания микробов и даже носить системный характер. Однозначно к частым возбудителям заболеваний человека их не причисляют [41]. Бактерии рода *Peptoniphilus* нередко выделяют при длительно текущих поражениях кожи, в том числе незаживающих ранах, диабетических язвах, нагноившихся кистозных образованиях. Их находят в экссудате абсцессов разной локализации, в отделяемом носоглотки при хроническом назофарингите, в гнойном содержимом при воспалении костей и суставов, при вагините и некоторых других заболеваниях. Наконец, в качестве редкой, но бактериологически доказанной патологии называют сепсис [43, 48, 139]. Интересно утверждение некоторых авторов, что с помощью непрямых методов (речь шла о выявлении

в отделяемом при поражениях кожи фрагментов микробной ДНК) присутствие в биосубстрате кокков рода *Peptoniphilus* подтверждается чаще, чем при прямом посеве. Допускается, что микроб нередко является возбудителем заболевания, даже если его не обнаруживают.

Любопытно, что такое же предположение на основе сходных исследований делают и в отношении бактерий рода *Anaerococcus* [139, 218, 219]. Микроб был обнаружен при гинекологической патологии, причем при поражениях как наружных половых органов, так и органов малого таза. Он был найден в гнойном отделяемом абсцессов легких, брюшной полости, мягких тканей, кожи. Предполагают, что анаэрококки могут в ассоциации с другими микробами вызывать патологию мочевыводящих путей. Их находили в отделяемом язвенных поражений кожи и вялотекущих ран, при остеомиелите и артрите. В большинстве случаев анаэрококки были найдены в ассоциации с факультативно анаэробной микрофлорой.

Прежде чем перейти к проблеме чувствительности обоих родов грамположительных анаэробных кокков к антибиотикам, нельзя не заметить, что есть авторы, которые достаточно осторожно относятся к их этиологической роли [41]. Вопрос (отнюдь не новый) сводится к тому, являются эти бактерии сопутствующей, присоединившейся микрофлорой или они первопричина инфекций? Кто ведущий — факультативно анаэробный микроб, который «традиционно» считается болезнетворным (стафилококки, стрептококки и пр.), или анаэроб, или они оба «главные»? На вопрос можно будет ответить тогда, когда убедительно будут выявлены факторы патогенности (вирулентности) этих кокков, чего пока не произошло. Следует согласиться и с тем утверждением, что микробиологическая диагностика, выявление анаэробов в обычной клинической практике оставляет желать лучшего. Отсюда ограниченность, фрагментарность информации. Но микроб есть, он вегетирует в очаге воспаления. Это не оспаривается. Следовательно, при назначении этиотропной терапии приходится считаться с чувствительностью к антибиотикам бактерий родов *Peptoniphilus* и *Anaerococcus*, если они пусть даже предположительно или тем более обоснованно могут быть признаны причиной патологии.

Чувствительность этих кокков к антибиотикам изучена весьма ограниченно, и обычно эта их характеристика приводится как общая для всех родов группы. Специфичных критериев

чувствительности, естественно, тоже нет. Тем не менее определенная информация имеется и позволяет считать, что бактерии обоих родов чувствительны к тем антибиотикам, которые принято считать антианаэробными [47, 49, 90, 220]. Прежде всего следует отметить высокую чувствительность микроорганизмов к пенициллинам, включая бензилпенициллин, ампициллин (амоксциллин), сочетания последних с ингибиторами бета-лактамаз (что применительно к сочетаниям вполне естественно, по-другому быть не могло). МПК бензилпенициллина для культур *Peptoniphilus* и *Anaerococcus* в большинстве случаев не превышали 0,1 мкг/мл. Лишь единичные штаммы были чувствительны к 1,0 мкг/мл, что по формальным критериям делало их малочувствительными к антибиотику. Высока чувствительность этих кокков к карбапенемам (имипенему, меропенему, эртапенему). МПК во всех исследованиях были менее 1 мкг/мл, а в большинстве наблюдений — менее 0,25 мкг/мл. Все изученные культуры были чувствительны к метронидазолу, МПК от 4 мкг/мл и менее, цефокситину, МПК от 0,5 мкг/мл и менее, тигециклину, МПК от 0,25 мкг и меньше. Зато выявлены штаммы, резистентные к клиндамицину. Их число варьировало от 3 до 20%. Найдены устойчивые культуры к тетрациклину и доксициклину с МПК более 8 мкг/мл.

Среди других антибиотиков следует отметить как активные хлорамфеникол, моксифлоксацин, линезолид, оритаванцин, ванкомицин.

Род *Parvimonas*. Еще одна разновидность грамположительных анаэробных кокков, возникшая в результате изучения генного аппарата пептострептококков. Среди последних *Peptostreptococcus micros* выделен в самостоятельный род *Parvimonas* с единственным видом *P. micra*. Какое-то время (уже в нашем веке) микроб называли *Micromonas micros*; окончательное название он обрел в 2006 г. [139].

P. micra является частью нормальной микрофлоры человека. Основные области его обитания — ротовая полость и кишечник. Установлено, что микроб может продуцировать ряд веществ, которые рассматриваются как факторы патогенности (вирулентности). Среди них адгезины, гидролитические ферменты, которые соответствуют по активности эластазе и желатиназе, продукт, являющийся активатором плазмينا (подобно стрептокиназе), вещества, обладающие гемолитическими свойствами и стимулирующие воспалительный ответ (макрофагальную реакцию), особенно

в сочетании с липополисахаридами грамотрицательных бактерий [151, 207]. Обнаружено, что микроб стимулирует синтез противовоспалительных цитокинов.

С *P. micra* связывают возникновение ряда патологических состояний, прежде всего в полости рта: периодонтит, гингивит, апикальный абсцесс и др. [166, 188]. Показано, что микроб может быть выделен у каждого третьего больного с такой патологией. *P. micra* был обнаружен в отделяемом вялотекущих ран кожи и мягких тканей, в гное ожоговой поверхности, в содержимом хронических язв нижних конечностей, в мазках из влагалища, в гнойном содержимом при остеомиелите и гнойном артрите, в перитонеальном экссудате. Наконец, микроб был выделен из крови при септических заболеваниях, в том числе эндокардите [22, 96, 139, 157, 181]. Правда, обычно речь идет о единичных наблюдениях системной патологии и заболеваний костей и суставов.

В ряде работ чувствительность *P. micra* к антибиотикам была изучена отдельно, вне всей группы грамположительных анаэробных кокков [18, 47, 90, 112, 220, 231]. На основании этих исследований микроб может быть признан восприимчивым к действию ряда антимикробных препаратов, прежде всего тех, которые считаются противоанаэробными. Резистентные клетки достаточно редки, хотя и не исключаются.

P. micra чувствителен к пенициллинам, в том числе бензилпенициллину, МПК которого менее 0,1 мкг/мл. Активны также ампициллин (амоксциллин) и сочетания их с ингибиторами бета-лактамаз. Последнее закономерно, поскольку микроб не образует бета-лактамаз. Высокоактивны карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем). *P. micra* чувствителен к цефокситину (МПК до 4 мкг/мл), а также к цефтазидиму. Тетрациклины и близкий к ним тигециклин подавляют микроб в 100% случаев, особенно активен тигециклин, МПК которого менее 0,2 мкг/мл. Не найдено устойчивых штаммов к гликопептидам (ванкомицину, оритаванцину), а также к линезолиду. Микроб чувствителен к гагифлоксацину, тровафлоксацину. К моксифлоксацину оказались резистентны несколько штаммов (менее 1%), к левофлоксацину устойчиво в разных исследованиях от 1 до 10% тестированных культур. Постепенно увеличивается резистентность микроба к клиндамицину; если в исследованиях прошлого века чувствительность была полной, то к настоящему времени до 8% штаммов к этому антибиотику резистентно.

Бактерии рода *Veillonella*. Род насчитывает 13 видов и 7 подвидов. Но не для всех из них принадлежность установлена окончательно, поэтому в разных источниках число видов рода *Veillonella* не совпадает. У человека обнаружены только представители четырех из них: *V. parvula*, *V. atypica*, *V. dispar* и *V. montpellierensis*. Как вероятный возбудитель заболеваний человека наиболее часто упоминают *V. parvula* [215].

Морфологически вейлонеллы — кокки, одиночные или парные (диплококки), округлой или бобовидной формы. Могут образовывать короткие цепочки. По Граму окрашиваются фуксином (грамотрицательные). На плотных питательных средах дают рост мелких, округлых колоний с выступающим центром; диаметр колоний не превышает 1 мм. На кровяных средах колонии приобретают серо-зеленоватую окраску. Строгие анаэробы.

Биохимическая диагностика вейлонелл затруднительна, поскольку микроб не ферментирует сахара, дает противоречивые результаты на образование каталазы. Стабильное его свойство — восстановление нитратов в нитриты. Для подтверждения родовой и видовой принадлежности вейлонелл рекомендуют использовать хроматографические и ПЦР исследования.

В практическом плане, в том числе и для выбора противомикробного препарата с целью терапии заболеваний, в происхождении которых возможную роль играют бактерии рода *Veillonella*, большое значение имеет вопрос о патогенности микроба. Он присутствует на многих слизистых поверхностях человеческого тела: в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, мочеполовой системе. Микроб обильно представлен в слюне и на поверхности языка. И всё это при условии отсутствия каких-либо патологических изменений. Однако его обнаруживают и при инфекционных поражениях тех же перечисленных выше органов и тканей. Мнения о том, какую роль в происхождении заболеваний играют вейлонеллы, расходятся: от ее отрицания до признания возможности как монокультуры. Большинство с осторожностью признает болезнетворность вейлонелл, особенно *V. parvula*, иногда *V. dispar* в ассоциации с другими бактериями, в том числе анаэробными. К сожалению, признаки патогенности (вирулентности) микроба до сих пор практически не установлены.

Но если признать, что *Veillonella spp.* не комменсал, раз она способна влиять на возникновение и развитие заболеваний, то очевидно необходимость в оценке чувствительности этих бактерий

к антибиотикам. Такие исследования проводились [90, 123, 160, 219, 234], хотя было бы преувеличением сказать, что они были достаточно разносторонними и глубокими. Тем не менее полученные данные дают в целом достаточно определенную характеристику чувствительности *Veillonella spp.* к антимикробным препаратам. Некоторая разногласия вполне объясняется теми сложностями, которые возникают при культивировании микроба. Он достаточно требователен к питательным средам и условиям роста (анаэробно-озу) [30].

Прежде всего обращает на себя внимание резистентность микроба к пенициллинам. Устойчивость к бензилпенициллину была в разных исследованиях выявлена у 50–80% штаммов, причем МПК достигали 256 мкг/мл и более. Значительное количество культур оказалось невосприимчиво к действию пиперациллина, около 10–20%. А вот к ампициллину резистентность была редким явлением, причем величины МПК не зависели от того, использовали монопрепарат или его сочетание с ингибитором бета-лактамаз. Различия в чувствительности к пенициллинам труднообъяснимы. Но это установленный факт. Микроб резистентен к ванкомицину, МПК достигают 256 мкг/мл и даже больших величин. Значительное количество культур устойчиво к клиндамицину, до 25%. Однако данные разных исследователей отличаются, что обычно свидетельствует о вторичной природе подобной невосприимчивости.

По результатам ряда исследований, вейлонеллы чувствительны к метронидазолу. Резистентных штаммов выявлено не было. Но нельзя не отметить, что МПК для многих штаммов постепенно увеличиваются и приближаются к предельным показателям чувствительности. Найдено, что для половины из них подавляющие концентрации составляют от 2 до 8 мкг/мл [47, 49]. Заметим, что по европейскому стандарту (в отличие от стандарта CLSI) МПК 8 мкг/мл свидетельствует о резистентности микроба. Можно говорить в данном случае о неблагоприятной тенденции.

Неоднозначные результаты получены при изучении чувствительности вейлонелл к цефалоспорином (цефтаролину, цефтриаксону). Число малочувствительных и резистентных культур достигало 16%. В то же время к цефокситину устойчивых штаммов найдено не было. Достаточно высока чувствительность микроба к карбапенемам (изучена к имипенему и меропенему).

Несомненно, если судить по МПК для терапии инфекций, вызванных вейлонеллами, могут быть применены такие антибиотики,

как ампициллин, карбапенемы, цефокситин, клиндамицин, метронидазол. Но очевидно и другое, — определение чувствительности микроба является весьма желательным. Оно тем более целесообразно, если учесть, что вейлонеллы чаще всего являются составной частью ассоциации бактерий — и с облигатными анаэробами, и с факультативными анаэробами.

Род *Clostridium*. Обсуждая проблему антибиотикотерапии заболеваний, вызванных бактериями рода *Clostridium*, следует отметить и вариабельность их чувствительности к антибиотикам, и разнообразие самой практики применения антимикробных препаратов при клостридиозах. На одном полюсе *Clostridium botulinum* и *C. tetani*. Целесообразность применения антибиотиков при вызванной ими патологии большинством авторов оспаривается, если только речь не идет о сопутствующей микрофлоре при травмах. Впрочем, есть и сторонники целенаправленного назначения этиотропных препаратов, хотя никто не сомневается, что в этиопатогенезе и лечении столбняка и ботулизма главное — это токсикоз, борьба с ним. Обсуждать проблему чувствительности к антибиотикам этих двух видов клостридий нецелесообразно. Свое особое место в проблеме антибиотикотерапии поражений, вызванных клостридиями, занимает *C. difficile*. Микроб своеобразен и по чувствительности к антибиотикам, и по той патологии, которую он вызывает у человека. Значительная часть кишечных осложнений, возникающих в процессе применения противомикробных препаратов, является следствием размножения и токсинообразования в просвете кишки *C. difficile*. С этим микробом связано возникновение одного из тяжелых, смертельно опасных осложнений антибиотикотерапии — псевдомембранозного колита. Поэтому *C. difficile* заслуживает отдельного обсуждения.

Далее идет большая группа болезнетворных клостридий, возбудителей очень разнообразных заболеваний человека. Возглавляет этот перечень *C. perfringens*, наиболее частая причина возникновения ряда тяжелых патологий человека и прежде всего мягких тканей. Этиология газовой гангрены — это в первую очередь *C. perfringens*. А вот какие еще клостридии включают в группу патогенных — этот вопрос заслуживает особого рассмотрения. Наконец, значительное число видов данного рода *Clostridium* являются сапрофитами. Они обильно обсеменяют почву, могут быть обнаружены на различных предметах, в том числе бытовых, но не являются опасными для человека (хотя споры о патогенности

отдельных видов ведутся издавна). Всего насчитывается более 150 видов клостридий. Но обсуждаемая проблема антибиотикотерапии клостридиозов связана всего лишь с десятком токсигенных. Эта цифра может быть чуть уменьшена или чуть увеличена, но она относительно невелика. Кратко ситуация с болезнетворностью видов выглядит следующим образом (*C. tetani*, *C. botulinum*, *C. difficile* в данном случае не в счет). Исследователь, заметно повлиявший на интерес современной клиники к облигатным анаэробам, S. Finegold, только два вида относит к числу частых возбудителей заболеваний человека — *C. perfringens* и *C. ramosum*, ставя их в один ряд с бактериоидами и пептострептококками [72]. К числу болезнетворных он также причисляет *C. septicum*, *C. novyi*, *C. histolyticum*, *C. sporogenes*, *C. sordellii*, *C. bifermentans*, *C. fallax*, *C. innocuum* и, естественно, те три вида, что упомянуты в начале раздела (т. е. 13 видов клостридий). В перечне патогенных клостридий, приведенном в словаре болезнетворных микроорганизмов (2004 г., США), среди возбудителей поражений мягких тканей и абдоминальных осложнений названы *C. perfringens*, *C. septicum*, *C. histolyticum*, *C. bifermentans*, *C. novyi* и как реже встречающиеся — *C. sordellii*, *C. fallax*, *C. sporogenes*, *C. tertium*. В недавних инструктивных материалах большой группы авторов по диагностике и терапии инфекций мягких тканей и кожи [199] названы только *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. histolyticum*, *C. septicum*. Зато упоминаются как возбудители, *Clostridium spp.* и анаэробы в целом. В сообщениях о патологиях септического плана (бактериемия, сепсис, эндокардит), вызванных клостридиями или при которых из крови были выделены микробы этого рода (без установления их роли в этиологии заболевания), приведены *C. perfringens*, *C. bifermentans*, *C. septicum*, *C. ramosum*, *C. histolyticum* и как очень редкие некоторые другие виды, чья патогенность представляется маловероятной [39, 117, 159].

Какова бы ни была роль тех или иных видов клостридий в этиологии заболеваний, наиболее часто упоминаемым микробом остается *C. perfringens*. Многие годы этот микроб называли по имени одного из его первооткрывателей *C. welhii* (вид был описан в 1892 г. Welch и Nutall как *Bacillus aerogenes capsulatus*).

C. perfringens обладает рядом типичных для этого микроба признаков. Это грамположительная, неподвижная, спорообразующая палочка, крупная, но очень вариабельная по размерам: она может быть и короткой и очень вытянутой — до 18–20 микрон. На жидких

питательных средах дает рост уже в течение первых часов инкубации, обычно с бурным газообразованием (способность выбивать пробки из пробирок — это не гипербола). Еще одним характерным для *C. perfringens* признаком является ферментация молока с превращением его в пористый сгусток с крупными заполненными сывороткой ячейками. Характерен рост микроба на кровяном агаре со ступенчатым (террасовидным) гемолизом вокруг колоний, от бета- до альфа-гемолиза. На желочной плотной среде вокруг колоний образуется зона помутнения, опалесценции (так называемая зона лецитовителлина, лецитиназы, преципитации — ее называют по-разному). Микроб обладает высокой ферментативной активностью в отношении сахаров с образованием кислоты и газа. Он разжижает желатин. Всё это признаки ферменто- и токсинообразования, весьма способствующие и микробиологической диагностике, и типированию микроорганизма. Микроб относительно неприхотлив, хотя обогащенные питательные среды необходимы. Он, безусловно, строгий анаэроб. Но для роста *C. perfringens* важно не полное отсутствие кислорода воздуха, а низкий окислительно-восстановительный потенциал среды обитания. Многие штаммы способны размножаться в питательной среде в присутствии кислорода, если искусственно поддерживается нужный редокс-потенциал введением в среду восстановителей, например тиогликолята или гипосульфата. Сказанное является хорошей предпосылкой для методологии определения чувствительности *C. perfringens* к антибиотикам. Редкий вариант, когда анаэробы позволяют тестировать восприимчивость к действию противомикробных препаратов (определение МПК), быстро и технически несложно.

C. perfringens — возбудитель многих тяжелых заболеваний. Среди них поражения кожи и мягких тканей, включая газовую гангрену, заболевания кишечника, от диареи до обширного смертельно опасного некроза тонких и толстых кишок, деструктивные процессы в легких, печени, органах малого таза, в том числе послеродовые осложнения, наконец это сепсис и эндокардит [39, 72, 117, 134, 159]. Однако далеко не все штаммы *C. perfringens* способны к столь экстремальному паразитированию. Важнейшей особенностью болезнетворных клостридий является токсинообразование [98, 200]. *C. perfringens* — продуцент большой группы токсинов, по меньшей мере 12. Каждый из них, отдельно или в совокупности, играет определенную роль в возникновении и развитии патологии человека, некоторых животных или тех и других. Подчеркнем,

токсикообразование самым непосредственным образом влияет на эффективность антибиотикотерапии. Токсигенные штаммы очень быстро *in vivo* создают оптимальные условия для их вегетации, в том числе барьер, ограничивающий или исключаящий контакт микроба с повреждающими агентами (не только с антибиотиками). Существует несколько условных классификаций токсинов *C. perfringens*: основные летальные и минорные, выделяемые преимущественно при патологии человека или в большинстве случаев при заболеваниях животных; чувствительные или невосприимчивые к антитоксинам. Популярно их разделение по способности образовывать защитные антитела экспериментальных животных при введении им фильтрата микробных культур. Последнее позволило разделить токсины на группы, часто упоминаемые в специальной литературе (группы А, В, С, D и Е). Следует отметить также, что большинство токсинов (10 из 12) помечены буквами греческого алфавита. Самый мощный из них, фосфолипаза С, назван альфа-токсином. Еще одно его название — лецитиназа. Как следует из названия, альфа-токсин — это фермент, гидролизующий фосфосодержащие липиды; его мишенями являются фосфатидилхолин и сфингомиэлин. Их разрушение фосфолипазой С ведет к деструкции клеток, в том числе мышечной ткани, элементов крови, миокарда. Резко изменяется проницаемость стенок сосудов. В совокупности это определяет тяжесть патологии, которая в развитии приводит к коллапсу и смерти больного, что типично для неэффективно леченной или запущенной газовой гангрены. Кроме того, альфа-токсин играет важную роль в поражении кишечника и человека, и многих видов животных.

Безусловно, альфа-токсин является наиболее очевидным и активным фактором в возникновении тяжелых форм клостридиоза. Но и роль иных токсинов существенна, в том числе в развитии газовой гангрены с обширным некрозом тканей, нарушением кровотока, т. е. той патологии, которая самым радикальным образом способна влиять на проникновение антибиотиков к месту вегетации микроба. Это бета-, дельта-, тета-, лямбда-токсины, обладающие гемолитической и протеолитической активностью, действующие самостоятельно или, что чаще, как синергисты (прежде всего с альфа-токсином). И это быстрое, порой стремительное развитие местных изменений, там, где вегетирует *C. perfringens*, а также токсикоз во многом определяют особенности антибиотикотерапии вызванной микробом патологии: она должна быть

предельно ранней и изначально массивной. И всё это при условии, что *C. perfringens* — сравнительно благополучный вид по чувствительности к антибиотикам. Центральным моментом в данном случае является активность в отношении микроба бензилпенициллина [8]. МПК антибиотика для *C. perfringens* измеряются сотыми и десятными долями мкг. Это важно. Но главное заключается в другом. Во-первых, отсутствие природной и индуцированной устойчивости этого вида кластридий к бензилпенициллину. Некоторые авторы допускают возможность вторичной резистентности, но в большинстве исследований такая устойчивость оспаривается. Другая важная характеристика уже не микроба, а антибиотика — это низкое прямое токсическое действие бензилпенициллина. Напомним, что его мишень в организме человека — это кора головного мозга. И если нет воспалительных изменений оболочек мозга, то гематоэнцефалический барьер надежно защищает мозг от повреждающего действия пенициллина. А отсюда и возможность введения антибиотика в больших дозах. 20 млн ЕД в сутки для профилактики газовой гангрены — это обычная практика. Она позволяет (но только на ранних этапах инфекционного процесса) достичь места вегетации микроба и создает достаточный антимикробный барьер вокруг пораженных тканей. При тяжелых процессах возможны и большие дозы антибиотика. Но, это необходимо подчеркнуть еще раз, всё сказанное приемлемо только в том случае, если речь идет о патологии, вызванной *C. perfringens*.

Этот вид кластридий чувствителен ко многим антибиотикам. Экспериментальные исследования автора в 70-х гг. прошлого века дали возможность выделить группу антибиотиков, которые способны создать конкуренцию бензилпенициллину в терапии инфекций, вызванных кластридиями, и в первую очередь *C. perfringens*. В эту группу были выделены клиндамицин, тетрациклины в виде внутривенно вводимых лекарственных форм, рифампицин, хлорамфеникол. В последующем такую точку зрения в той или иной мере разделили и другие авторы. Но необходимо сделать несколько существенных оговорок. Данное утверждение верно, если об активности названных антибиотиков судить по величинам МПК для чувствительных штаммов. Они не только малы и сравнимы с МПК бензилпенициллина, но более того, МПК рифампицина существенно меньше. Для культур *C. perfringens* (и не только) они измеряются сотыми и тысячными долями мкг. Однако есть и другая сторона вопроса. Все перечисленные антибиотики в отличие

от бензилпенициллина принадлежат к препаратам строгого дозирования. Их суточную дозу если и можно увеличить, то не более чем в 1,5–2 раза от так называемой среднетерапевтической. О «мегадозах» речи быть не может. И это дает бензилпенициллину существенное преимущество. За счет высоких концентраций, образующихся в крови в результате увеличения дозы, контрольные концентрации (показатель чувствительности–резистентности) как бы сдвигаются. Штаммы *S. perfringens* чувствительны к метронидазолу и ванкомицину [73, 91, 164]. Однако следует обратить внимание на два факта. Во-первых, МПК и того, и другого препарата относительно велики, они, как правило, не менее 1 мкг/мл, а часто 2–4 мкг/мл. Если сопоставить эти цифры с фармакокинетическими данными обоих лекарственных средств и учесть, что их дозы практически не могут быть увеличены (это препараты строгого дозирования), то «запас прочности» лечебного потенциала метронидазола и ванкомицина невелик. Кроме того, не следует сбрасывать со счетов способность *S. perfringens* к образованию биопленок [153]; при затяжных процессах это существенно снижает активность ванкомицина.

В последние годы заметно снизилась перспективность применения клиндамицина и тетрациклинов — антибиотиков, чей потенциал в прошлом веке, да и некоторыми авторами в наше время оценивался и оценивается достаточно высоко. Речь идет о вторичной (индуцированной) устойчивости *S. perfringens*. По утверждению некоторых исследователей, число резистентных штаммов к клиндамицину составляет около 10%, а к тетрациклинам — и того больше (до 40–50%). Надо заметить, что в разных публикациях эти цифры очень варьируют, но то, что они отражают известный факт роста устойчивости многих анаэробных бактерий к клиндамицину и тетрациклинам, сомнений не вызывает.

Заслуживают оценки приводимые в некоторых работах результаты изучения чувствительности *S. perfringens* к ампициллину (амоксциллину), пиперациллину и их сочетаниям с ингибиторами бета-лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом). Более того, делаются попытки обосновать целесообразность их применения при газовой гангрене. Таковым обоснованием признается отсутствие устойчивости возбудителя к этим антибиотикам. Утверждение спорное. При том условии, что *S. perfringens* не образует бета-лактамаз, сам факт чувствительности микроба к этим препаратам закономерен. Микроорганизм, чувствительный к бензилпенициллину, будет восприимчив к действию и названных

пенициллинов (речь может идти только о различии в степени чувствительности). В этой связи целесообразность использования ингибиторов бета-лактамаз представляется недостаточно убедительной, взвешенной. Конечно, если речь не идет о смешанной микрофлоре. Но это уже будет действие не на *C. perfringens*, а на сопутствующую микрофлору, образующую бета-лактамазы. Такой вариант микрофлоры вполне возможен.

Изучение чувствительности клостридий, в том числе *C. perfringens*, к фторхинолонам дало неоднозначные результаты [7, 92, 231, 232]. Многие штаммы чувствительны к моксифлоксацину, гатифлоксацину, тровафлоксацину с МПК около 0,5–1,0 мкг/мл. Вместе с тем в некоторых наблюдениях число резистентных культур достигало 10–25%. Было показано, что существуют генетические предпосылки возникновения индуцированной резистентности *C. perfringens* к ципрофлоксацину и гатифлоксацину [100, 158]. МПК при этом возрастали в 5 и более раз. Мутировавшие клетки сохраняли свои ростовые свойства. Следует заметить, что фторхинолоны не получили признания как средства терапии клостридиозов, а декларированная в конце прошлого века перспектива синтеза «анаэробных» фторхинолонов развития не получила.

C. perfringens, как и все анаэробы, резистентны к антибиотикам аминогликозидной группы и полимиксинам.

Вопрос о чувствительности к антибиотикам других возбудителей газовой гангрены в доступной литературе освещен достаточно скромно. Это отражает общепризнанную клиническую практику: в выборе этиотропных препаратов ориентироваться на восприимчивость *C. perfringens*, доминирующего микроорганизма.

Не оспаривая, что *C. perfringens*, безусловно, является наиболее частым возбудителем газовой гангрены (как и ряда других клостридиозов), важно, что и иные виды клостридий играют существенную роль в этиологии подобных заболеваний. Они могут быть или основным, или сопутствующим микроорганизмом. В этой связи было бы опрометчиво игнорировать их чувствительность к антибиотикам как основы противомикробной терапии вызванных ими патологических процессов. Возникает естественный вопрос, насколько правомерна практика лечения газовой гангрены с использованием бензилпенициллина, которая ориентирована в первую очередь на высокую восприимчивость *C. perfringens* к этому антибиотику и отсутствие индуцированной резистентности к нему именно этого вида клостридий.

Среди иных возбудителей клостридиального мионекроза достаточно часто вторым по значимости называют *C. oedematiens* (*C. novyi*). Утверждают, что этот микроб может быть обнаружен по меньшей мере у трети больных газовой гангреной [98]. Морфолого-культуральные свойства *C. novyi* типичны для рода клостридий. Но с учетом обсуждаемой темы — действия антибиотиков на анаэробные микроорганизмы — необходимо подчеркнуть две особенности этого вида. Первая — микроб очень требователен к условиям культивирования. В этом отношении он заметно отличается от *C. perfringens*. Для получения его достаточного роста необходимы обогащенные качественные плотные питательные среды с низким редокс-потенциалом и при этом инкубация всё равно должна продолжаться несколько суток. *C. novyi* очень чувствительна к кислороду, в присутствии которого она быстро гибнет. Напомним, что чувствительность облигатных анаэробов к антибиотикам определяют методом серийных разведений в плотной питательной среде. Для тестирования рекомендован так называемый бруцелл-агар, обогащенный геминном и витамином К [10]. Питательная среда действительно является «богатой» (хотя и не самой оптимальной), но рост *C. novyi* она далеко не всегда обеспечивает в полной мере. Особенно если в среде содержится антибиотик. Результаты определения чувствительности микроба варьируют, обычно в пользу большей чувствительности. Другое обстоятельство, влияющее на надежность витральной оценки восприимчивости *C. novyi* к действию антибиотика *in vivo*, заключено в патогенезе процесса. Уже упоминалось выше, что клостридии отличаются высокой способностью продуцировать токсичные вещества. Разные виды делают это каждый по-своему. *C. novyi*, как и *C. perfringens*, безусловно, высокотоксичный микроб. Речь идет об экзотоксинах с различным механизмом действия на ткани человека [19, 98]. *C. novyi* продуцирует 8 токсичных продуктов (по некоторым данным 9), среди которых альфа-токсин способен вызывать деструкцию тканей в месте вегетации микроба. Сходное действие оказывают еще два токсина — бета и гамма. Обычно те или иные типы *C. novyi* (их делят по антигенности токсичных продуктов) синтезируют по два фактора, обладающих разрушающим действием на ткани (тип А — альфа- и гамма-токсины, тип В — альфа- и бета-токсины). Синергидное действие двух веществ приводит к глубоким нарушениям целостности клеток и тканей в целом, включая кровеносную систему. Всё это существенно или

полностью исключает проникновение антимикробных препаратов к месту вегетации микроба, ограничивая их действие только периферией процесса. В свою очередь это придает витральной чувствительности возбудителя к антибиотикам ограниченное значение *in vivo*.

Тем не менее очевидно, что устойчивость *C. novyi* к антимикробным лекарственным средствам, безусловно, должна учитываться при проведении лечебных мероприятий. Уже упомянутая выше требовательность микроба к условиям для роста повлияла на глубину и масштабность оценки восприимчивости этого вида клостридий к антибиотикам. Они недостаточны. Однако разрозненные и ограниченные исследования, выполненные в прошлом (в том числе авторские) и в последние годы позволяют сделать определенные заключения [87–89]. Микроб чувствителен к бензилпенициллину, имипенему и меропенему, метронидазолу, фидаксомицину, тетрациклинам. Он может быть резистентен к клиндамицину и ванкомицину, но, видимо, это необязательная и нечастая индуцированная невосприимчивость. Насколько она распространена — пока судить сложно. Микроб малочувствителен к квинупристину–дальфопристину. Активность даптомицина и линезолида в отношении штаммов этого вида, о чем упоминают некоторые авторы, требует подтверждения. Как все клостридии, *C. novyi* устойчива к аминогликозидам.

В ряду возбудителей газовой гангрены третьим после *C. perfringens* и *C. novyi*, как правило, называют *C. septicum* [199]. Полагают, что этот микроб присутствует в ассоциации или как монокультура в 20% случаев. Особо подчеркивается способность *C. septicum* быть первопричиной газовой гангрены без предварительной травмы — «спонтанно» возникающего процесса (так называемой нетравматической инфекции). Фактически речь идет о патологии, которая развивается на фоне уже имеющегося поражения тканей иной природы, например, и чаще всего, злокачественного новообразования. Относительно частым примером такого нетравматического поражения является вызванный *C. septicum* деструктивный процесс в пораженном опухолью кишечнике, особенно толстом [120, 145]. Заболевание протекает крайне тяжело, приводит к перфорации кишечника, молниеносному сепсису и гибели больного. «Молниеносный» сепсис осложняет ряд других поражений, вызванных этим микробом, в том числе органов малого таза после аборт, оперативных вмешательств на органах живота,

воспалений желчевыводящих путей, ишемических расстройств кишечника. Своеобразным является утверждение, что *C. septicum* способна вызвать специфический процесс (мионекроз, кластридиальный миозит) при травме, но вне места травматического поражения тканей. *C. septicum* помимо *C. perfringens* считается одним из возбудителей анаэробного сепсиса без очевидных источников заражения, а также эндокардита [39].

Как и при кластридиозах иной этиологии, процессы, вызванные *C. septicum*, предполагают необходимость назначения тех антимикробных препаратов, к которым микроб чувствителен. *C. septicum* может считаться сравнительно «благополучным» микробом по этому критерию [80, 164, 191]. Микроб чувствителен к бензилпенициллину, цефокситину, карбапенемам, хлорамфениколу, метронидазолу, рифампицину, тетрациклинам (в том числе к тигециклину). Многие штаммы *in vitro* восприимчивы к действию линезолида, эритромицина, ванкомицина, клиндамицина, моксифлоксацина. Тем не менее около трети штаммов устойчиво к клиндамицину, до 20–30% к фторхинолонам. Некоторые культуры могут быть отнесены к малочувствительным в отношении ванкомицина. Малоактивны также цефалоспорины, в том числе цефотаксим, цефтизоксим. К аминогликозидам микроб устойчив (к гентамицину, тобрамицину и амикацину).

Еще один вид кластридий, привлекший в последнее десятилетие серьезное внимание, это *C. sordellii*. Хотя микроб известен почти 100 лет (он впервые был описан А. Sordelli в 1922 г.), вопрос о его таксономической принадлежности был и в какой-то мере остается неуточненным: то кластридия была самостоятельным видом, то отнесена к *C. oedematiens*, то «породнена» с *C. bifermentans*. Теперь *C. sordellii* вновь самостоятельный вид. Но даже сейчас находят что-то общее с ним и у *C. oedematiens* (*C. novyi*), и у *C. difficile* (главным образом в серологической идентичности токсинов) [15, 19, 98]. Помимо видовой принадлежности микроба уделено внимание скоротечности и тяжести поражений, которые он вызывает, уровню летальности при вызванных им заболеваниях [15]. По мнению акушерско-гинекологической службы, растет число вызванных *C. sordellii* поражений женской половой сферы, в том числе в период беременности и родов. В частности увеличивается число осложнений при абортax, причем не только внебольничных, но и так называемых плановых, и при перинеотомии (эпизиотомии). Приводятся наблюдения спонтанного эндометрита, вызванного

этим микроорганизмом. В большинстве случаев инфекция развивается стремительно и приводит к тяжелому коллапсу (токсическому шоку), часто со смертельным исходом. *C. sordellii* способна вызвать поражения мягких тканей, которые одни рассматривают как газовую гангрену, другие — как некое подобие такой патологии. В последнем случае исходят из ограниченности местных изменений и тяжести быстро развивающихся общетоксических проявлений заболевания вплоть до токсического шока. В частности, подобные поражения описаны после внутримышечных инъекций лекарственных препаратов больным, в частности наркоманам, но не только [15, 198]. Патогенность *C. sordellii* связывают со способностью синтезировать токсины, в первую очередь бета-токсин, который фактически включает два токсина: летальный и геморрагический [19, 200]. Эти токсины по механизму действия и (что особо обращает внимание) по серочувствительности имеют ряд общих черт с токсинами *C. difficile* и *C. bifermentans*. Со взаимным действием летального и геморрагического токсинов на клетки эндотелия и мышечную ткань связывают быстрое развитие симптомов поражения кровеносной системы в финале с коллапсом. Быстрота и тяжесть развития процесса во многом определяет ограниченную возможность достижения эффекта от применения антибиотиков, их слабого влияния на столь частый неблагоприятный исход заболевания, вызванного *C. sordellii*. Однако это не исключает необходимости применения антимикробных лекарственных средств и для профилактики, и для лечебных целей. Следовательно, выбор антибиотика должен быть обоснован, в том числе установленной чувствительностью к нему возбудителя. Соответствующие исследования проводились, но, как правило, эту характеристику *C. sordellii* определяли в рамках изучения тех или иных антимикробных препаратов и часто результаты давались суммарно для всех кластридий (редко выделяя чувствительность только *C. sordellii*). Тем не менее такие данные есть [15, 63, 89, 90]. Имеется также личный опыт автора, накопленный в прошлом веке. В целом результаты этих исследований (с поправкой на их ограниченность и разрозненность) свидетельствуют о чувствительности *C. sordellii* к пенициллинам, включая бензилпенициллин, амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой и пиперациллин с тазобактамом, а также к карбапенемам (меропенем, имипенем). Микроб чувствителен к ванкомицину (с МПК до 1 мкг/мл включительно). Менее убедительна активность метронидазола,

МПК которого колеблется в пределах 2–8 мкг/мл. Напомним, что 8 мкг/мл — предельная цифра «чувствительности». Микроб высокочувствителен к фидаксомицину, но клиническая значимость этого факта представляется неясной. Достаточно противоречивы результаты определения активности клиндамицина. Большинство культур *C. sordellii* к нему чувствительна (с МПК около 1 мкг/мл), но часть из них устойчива, МПК 16 мкг/мл. Неопределенны данные о чувствительности микроба к линезолиду, фторхинолонам, квинупристину — дальфопристину. По МПК многие культуры могут быть признаны чувствительными к этим антибиотикам. Но критерии чувствительности–резистентности к ним для анаэробов не разработаны, а опыт их применения при процессах, вызванных *C. sordellii*, отсутствует. Судить о клинической перспективности этих лекарственных средств (как и об их чувствительности) с уверенностью не приходится.

Экспериментально показано, что *C. sordellii* способна образовывать биопленки, что, как известно, повышает возможность резистентности микроба к антибиотикам [153]. Однако с учетом остроты процессов, вызванных этим микроорганизмом, судить о влиянии этого фактора на эффективность антибиотикотерапии трудно.

Поднятая в настоящей главе проблема чувствительности (устойчивости) клостридий к антибиотикам заставляет остановиться на некоторых видах этого рода, которые далеко не всегда упоминают среди болезнетворных. Речь пойдет о *C. clostridioforme*, или, что также фигурирует в специальной литературе, о группе *C. clostridioforme*, в которую включают три вида: *C. bolteae*, *C. hathewayi*, *C. clostridioforme* [75]. Особое внимание привлекают два последних вида клостридий, этиологическая роль которых в патологии человека сомнений обычно не вызывает [65, 75]. Эти микробы были выделены из крови при септицемии, из абсцессов различной локализации (мозг, печень, легкие), при поражениях кожи, мягких тканей, органов малого таза и др. Представители всех трех видов обнаружены в кишечном содержимом при диарее. Некоторые авторы склонны считать *C. clostridioforme* и *C. hathewayi* сравнительно частыми возбудителями заболеваний человека (неисключая газовую гангрену).

Однако *C. clostridioforme* привлекает внимание еще и тем, что принадлежит к числу тех редких видов клостридий, которые могут быть резистентны к бензилпенициллину и другим пенициллинам,

чувствительным к действию бета-лактамаз (используем не самый корректный термин — пенициллиназ). Число устойчивых штаммов достигает весьма серьезных цифр — до 40% [42, 75, 164]. Кроме того, часть штаммов малочувствительна. Еще более устойчивый к пенициллину вид — *C. hathewayi*, число резистентных и малочувствительных к антибиотику штаммов может достигать 90% [75]. Заметим однако, что некоторые исследователи резистентность этих клостридий к пенициллинам нашли менее значительной, даже редкой. Во всех случаях невосприимчивость группы *C. clostridioforme* к бензилпенициллину связывают с действием продуцируемых микробом бета-лактамаз. Подтверждением (причем достаточно убедительным) этого может служить то, что резистентные штаммы были в то же время чувствительны к препаратам, включающим пенициллины и ингибиторы бета-лактамаз (ампициллин — сульбактам, амоксициллин — клавулановая кислота, пиперациллин — тазобактам).

Показано также, что эти три вида клостридий могут быть резистентны к клиндамицину, фторхинолонам, фидаксомицину [75, 89, 91]. В то же время они чувствительны (помимо упомянутых сочетаний пенициллин–ингибитор) к ванкомицину, метронидазолу, меропенему. Большое количество культур оказалось промежуточным по чувствительности к цефокситину, но резистентных выявлено не было. Зато к другим цефалоспорином эти клостридии резистентны (цефтазидим, цефтриаксон).

Вопрос о чувствительности клостридий группы *C. clostridioforme* изучен явно недостаточно, но известные данные говорят о необходимости тестирования этих микроорганизмов по данной характеристике, если установлена их роль в этиологии того или иного заболевания.

Заслуживает упоминания еще один представитель рода клостридий, чувствительность которого к антибиотикам может повлиять на их эффективность при целой группе тяжелых заболеваний — *C. ramosum*. Напомним, что некоторые весьма авторитетные авторы относят этот микроб к числу основных возбудителей анаэробных инфекций [72], ставя его в один ряд с *C. perfringens*. Другие исследователи, не отрицая патогенности *C. ramosum*, тем не менее считают его роль в этиологии клостридиозов скромной [77]. В конечном итоге не так уж важно, кто прав в этом споре. Главное, во-первых, что *C. ramosum* действительно является возбудителем таких инфекций, как сепсис, внутриабдоминальные осложнения

после травм и оперативных пособий, остеомиелит, воспаление мягких тканей и кожи, которые могут трактоваться как газовая гангрена, и некоторых других [56, 77, 226]. Место ее обитания — кишечник человека и, видимо, он является источником возбудителя и эндогенных, и экзогенных инфекций.

C. ramosum по ряду признаков микроб, не очень похожий на «классический» вариант представителей рода. Достаточно вспомнить, что суточная (т. е. метаболически наиболее активная) культура микроба по Граму окрашивается фуксином, т. е. является грамотрицательной. При микроскопии это удлиненные и утонченные палочки, обычно без включения спор. В отличие от большинства других кластридий споруляцию у этого микроба наблюдают редко. В тканевой культуре она практически отсутствует. На плотных питательных средах колонии микроба более похожи на рост бактериоидов, чем кластридий (при том, что микроб часто грамотрицателен, это возможный источник неверной микробиологической диагностики). *C. ramosum* принадлежит к группе так называемых непротеолитических кластридий — микроб не разжижает желатин. Вспомним, что возбудители газовой гангрены (*C. perfringens*, *C. septicum* и др.), наоборот, обладают мощным протеолитическим действием. Возникает закономерный вопрос, насколько культуральные особенности данного вида кластридий влияют на их чувствительность к антимикробным препаратам. Нельзя сказать, что он изучен достаточно, тем не менее ряд важных характеристик установлен [77, 90, 206]. Прежде всего следует отметить, что чувствительность микроба к бензилпенициллину относительно невелика, около 20% культур могут рассматриваться как малочувствительные или устойчивые к антибиотику с МПК до 6 мкг/мл. Если исходить из тех реально достижимых концентраций антибиотика в крови при использовании его для терапии в больших дозах, то эта резистентность достаточно легко преодолима. Признано, что к таким сочетанным препаратам, как ампициллин–сульбактам, амоксициллин — клавулановая кислота, пиперациллин–тазобактам *C. ramosum* чувствительна. В отличие от многих других анаэробов активность метронидазола в данном случае не абсолютна. Около 10% культур *C. ramosum* к нему малочувствительно или резистентно с МПК более 12 мкг/мл. Относительна чувствительность к метронидазолу других штаммов. МПК антибиотика обычно превышают 1 мкг/мл и чаще составляют 4 мкг/мл. С учетом особенностей фармакокинетики метронидазола и требований к его дозированию цифры не самые благоприятные.

Так же можно охарактеризовать ситуацию с чувствительностью *C. ramosum* к ванкомицину. По формальным критериям микроб восприимчив к действию этого антибиотика. Но МПК достаточно велики, от 1 до 4 мкг/мл, что с учетом фармакокинетики ванкомицина и его повреждающего потенциала не лучшим образом способствует достижению клинического эффекта при тяжелой патологии.

Достаточно велики МПК цефалоспоринов, в том числе цефокситина — 4–8 мкг/мл. От 50 до 60% штаммов *C. ramosum* устойчиво к тетрациклам. Но к тигециклину, антибиотику, близкому по структуре к тетрациклам, чувствительность *C. ramosum* велика, МПК менее 1 мкг/мл.

Микроб практически в 90–100% случаев резистентен к эритромицину, рифампицину, линкомицину, фидаксомицину и, что естественно, к аминогликозидам (гентамицин и др.).

Следует заметить, что неопределенность с установлением чувствительности *C. ramosum* к антибиотикам породила пестроту в выборе антибиотиков, применявшихся при вызванных микробом инфекциях [55, 77, 144, 226]. Здесь и пенициллины, они же с ингибиторами бета-лактамаз, клиндамицин, триметоприм-сульфаметоксазол, ванкомицин и др. Результаты не всегда были удовлетворительны. Но следует признать, что на исход влияли многие факторы, в том числе сопутствующие заболевания, возраст, смешанная микрофлора и т. д.

Clostridium difficile. Этот вид клостридий заслуживает отдельного обсуждения. Многие его характеристики типичны для данного рода. Но у вида, к которому принадлежит микроб, есть и особые свойства. В первую очередь (с учетом темы настоящего издания) они касаются чувствительности *C. difficile* к антибиотикам и, как следствие, своеобразия антибиотикотерапии патологических процессов, вызванных этим микроорганизмом.

C. difficile, как и все клостридии, это грамположительные палочки, спорообразующие, строгие анаэробы, с характерной для данного рода бактерий морфологией клеток — крупные вытянутые палочки с центрально расположенной спорой. Микроб ферментирует с образованием кислоты и газа глюкозу, а также маннит, мелезитозу и салицин. Как и многие другие клостридии, он разжижает желатин и редуцирует сульфаты. Бактериологическая диагностика микроба в ее классическом понимании редко используется при тех заболеваниях, которые вызывает *C. difficile*. Предпочитают иные методы [6, 44, 205]. И дело не только в том, что микроб растет

на плотных питательных средах длительно, 48 часов и более. Значительно важнее в данном случае дифференцировать токсинообразующие штаммы от фактически непатогенных. *C. difficile* является представителем «нормальной» микрофлоры кишечника человека. Микроб минорен и не обязателен. При отсутствии особых условий (их принято называть факторами риска) эти клостридии не опасны, даже если способны образовывать токсины. Недаром многие годы о патогенности *C. difficile* не упоминали, хотя впервые микроб был выделен еще в 1935 г. из кишечного содержимого новорожденных детей. Единичные случаи тяжелых кишечных расстройств в расчет фактически не принимались. Положение резко изменилось в 70-х гг. прошлого столетия с внедрением в клиническую практику клиндамицина (7-хлор-7-дезоксилинкомицина). Антибиотик изначально рассматривали прежде всего как мощное противостафилококковое средство и лишь позже — как препарат, активный в отношении анаэробов. Однако в первые годы его применения возникло убеждение, что он обладает выраженным повреждающим потенциалом. Причиной этого были возникавшие на фоне лечения тяжелые кишечные расстройства, в том числе со смертельным исходом. Автор, которому в тот период довелось исследовать отечественный вариант 7-хлор-7-дезоксилинкомицина (хлолинкоцин), хорошо помнит те дискуссии, в ходе которых решалась судьба антибиотика из-за вызываемых им осложнений. Победили скептики. Страна осталась без клиндамицина (хлолинкоцина), хотя за рубежом он прижился. Проблему клиндамицина в конце концов решили микробиологи, которые нашли, что причиной вызываемых им тяжелых форм колита является *C. difficile* и что терапия иными антимикробными препаратами способна решить проблему осложнений, если они возникают. С того периода интерес к *C. difficile* вырос многократно, микроб разносторонне исследован, а арсенал специфичных (узкоспектральных) средств, предназначенных для лечения энтероколитов, этиология которых определяется этим микробом, сегодня, пожалуй, самый большой (см. раздел о противонаэробных лекарственных препаратах).

Сегодня *C. difficile* считают наиболее частым возбудителем желудочно-кишечных расстройств, возникающих при приеме антибиотиков, а если иметь в виду псевдомембранозный колит (т. е. наиболее тяжелое, смертельно опасное заболевание), то эта клостридия, видимо, — единственно реальный его возбудитель [6, 78, 103, 150].

Патогенность микроба связывают с токсинообразованием [44, 141]. Признано, что он образует несколько токсичных метаболитов, токсин А, токсин В и бинарный токсин. В патогенезе заболеваний кишечника выделяют роль токсина А. Именно он в эксперименте на животных вызывает расстройства, близкие по клиническим проявлениям к патологии у человека. Действие токсинов, проникающих внутрь клетки слизистой кишечника, ведет к разрушению структуры клеточной оболочки с последующей гибелью энтероцита, изменению метаболизма ткани, разрушению эпителиального барьера [44]. То есть токсины *C. difficile* обладают и цитолитическим, и цитотоксическим действием. Для диагностики заболеваний наиболее специфичным признан токсин В.

Однако заболевание возникает не просто в силу контакта тканей человека с микробом. Для этого должны быть определенные предпосылки, должны быть уже упомянутые факторы (факторы риска), на фоне которых патология кишечника возникает. Подчеркнем — именно и только кишечника. Внекишечные расстройства описаны, но они представляют собой большую редкость. По сути это исключение, когда *C. difficile* обнаруживают не в кишечном содержимом, а в ином субстрате (гное) [235]. Однако как правило и в этих случаях источником микроба является пораженный кишечник, а сам патологический очаг имеет абдоминальную локализацию.

К факторам риска прежде всего относят антибиотикотерапию [6, 78]. Большое значение имеет возраст больного, прежде всего пожилой. Не вызывает сомнений важность состояния иммунитета: иммунодефицит, безусловно, способствует развитию заболевания. Контакт с токсигенным штаммом, наличие спор токсинообразующих клеток (т. е. всё то, что входит в понятие эпидемиологического благополучия или неблагополучия) тоже признаётся фактором риска. Если объединить всё перечисленное, то становится очевидным — наиболее благоприятные условия для возникновения кишечной патологии, вызванной *C. difficile*, существуют в стационарах. Недаром многие считают клостридиальный энтероколит, в том числе псевдомембранозный колит, госпитальной инфекцией. Для этого существуют весомые основания. Но желудочно-кишечные расстройства, даже самые тяжелые, могут развиваться и вне стационаров. Это тоже объяснимо — антибиотикотерапия, в том числе наиболее «опасными» в этом случае антимикробными препаратами, реализуется не только в стационарных

условиях, но и амбулаторно. В этой связи уместно обратить внимание на свойства тех антибиотиков, которые в наибольшей степени способствуют развитию кишечных расстройств: от легких до наиболее тяжелых форм (псевдомембранозного колита). Если проследить цепочку мнений об этой проблеме за последние без малого 50 лет, то выявляется два очевидных факта. Клиндамицин был и остается антибиотиком, который занимает верхнюю строчку в перечне тех антибактериальных средств, с которыми связывают развитие осложнения, хотя, несомненно, его «преимущество» постепенно сходит на нет [78]. А вот антибиотики, которые шли и идут вслед за лидером, меняются. Многие годы вторым после клиндамицина называли ампициллин, а вместе с ним, что естественно, амоксициллин. Затем внимание привлекли цефалоспорины, преимущественно третьего и четвертого поколений. Делались и делаются попытки (пока неубедительные) ввести в этот перечень фторхинолоны последнего поколения. Далее с большим отставанием идут хлорамфеникол, тетрациклины, котримоксазол. Что обращает на себя внимание — все названные антибиотики в той или иной мере широкоспектральные, активные в отношении грамположительной и грамотрицательной бактериальной микрофлоры. Но особое место среди них занимает клиндамицин. Он практически неактивен в отношении факультативно анаэробных грамотрицательных бактерий, но отличается высокой чувствительностью к нему облигатных анаэробов, в том числе бактероидов, самых частых в кишечной микробиоте. И еще один любопытный факт: среди препаратов, провоцирующих возникновение кишечных расстройств, вызванных *C. difficile*, отсутствуют антибиотики (аминогликозиды, полимиксины), к которым облигатные анаэробы природно устойчивы. Эти препараты чаще всего применяют парентерально, но ведь и цефалоспорины тоже в основном вводят инъекционно. Всё это подводит к мысли о правомерности утверждения, что энтероколит, в том числе псевдомембранозный колит, — это проявления суперинфекции, возникающей на фоне дисбиоза, вызванного антибиотиками. Чем больше подавляется доминирующая анаэробная микрофлора кишечника, тем вероятнее размножение устойчивого к антибиотикам минорного микроорганизма кишечного содержимого, *C. difficile*. Это ни в какой мере не противоречит роли токсигенности штамма, иммунодефицита у больного человека, возрастного фактора (у пожилых присутствуют и иммунодефицит, и возрастные изменения той микрофлоры,

которую принято называть «нормальной», и сопутствующие заболевания). Позицию исследователей, которые рассматривают патологию, вызванную *C. difficile*, как суперинфекцию, полностью разделяет автор, имеющий, как уже упомянуто, опыт работы с 7-хлор-7-дезоксипенициллином (клиндамицином, хлолинкоцином). Выполненные в НИТИАФ (Л. И. Фатеева) целенаправленные исследования на лабораторных животных показали, что введение антибиотика приводит к быстрому, можно сказать, «бурному» развитию дисбиоза, причем к доминирующему росту сначала факультативно анаэробной микрофлоры и лишь потом клостридиальной. Наметившаяся в последние годы тенденция к относительному снижению числа кишечных осложнений, вызванных клиндамицином, в «пользу» бета-лактамов имеет свое объяснение. Как не раз подчеркнуто в этом издании, число облигатно анаэробных бактерий, в том числе бактериоидов, резистентных к клиндамицину, неуклонно растет и, по данным многочисленных работ, по числу исследованных штаммов достигает 30 и даже 50%. Естественно, что чем меньше подавляющий потенциал клиндамицина, тем реже возникает дисбиоз кишечника, тем ограниченнее тот микробный дисбаланс, который способствует преимущественному размножению *C. difficile*.

Вызванная этим микробом кишечная патология является чисто антибиотической проблемой; это действие антибиотиков «наоборот», они порождают болезнь, в том числе и в крайне тяжелой форме. Но это осложнение в свою очередь лечится другими антибиотиками, к которым *C. difficile* чувствительна. Терапия кишечной инфекции, вызванной микробом, — проблема многогранная. Как любое заболевание, она требует комплексного лечения с использованием всего набора лечебных средств и пособий, а не только противомикробных препаратов. Любопытна в этой связи практика применения заместительной микробной терапии, микробной инвазии, призванной вытеснить клостридии иной микрофлорой. Отметим, что эта практика может быть еще одним подтверждением дисбиотической природы осложнений, этиология которых определяется *C. difficile*. Но как бы ни была важна иная этиотропная и патогенетическая терапия, главным лечебным пособием пока остается применение противомикробных препаратов, к которым чувствителен возбудитель. А вот эта характеристика *C. difficile* — чувствительность и резистентность микроба к антибиотикам — далеко не самая благоприятная.

Антибиотики по их активности в отношении *C. difficile* можно разделить на несколько групп. Первая — это те антимикробные препараты, к которым возбудитель как правило чувствителен. Среди них метронидазол, ванкомицин и несколько других лекарственных средств, структурно близких к первым двум: нитроимидазол—тинидазол, гликопептиды—тейкопланин, телаванцин. Впрочем, последние по их действию на *C. difficile* изучены мало. Резистентность микроба к метронидазолу и ванкомицину хотя и допускается, но встречается очень редко, преимущественно к ванкомицину. Во многих исследованиях ее выявить не удалось [50, 91, 101, 128, 212]. МПК того и другого препарата варьируют, но как правило не превышают 2 мкг/мл. Величина относительно большая, но она не превышает критерий чувствительности *C. difficile* к обоим соединениям. Клиническая практика подтверждает сам факт активности этих антибиотиков в отношении микроба, особенно если учесть, что терапия кишечных расстройств, вызванных *C. difficile*, обычно носит эмпирический характер.

Вторая группа антимикробных лекарственных средств, чувствительность микроба к которым имеет серьезное значение для практики, это новые соединения — рифаксимин, рамопланин, фидаксомицин, нитазоксанид. Их рассматривают как альтернативу метронидазолу и ванкомицину. Все перечисленные препараты отличаются двумя важными особенностями: они не всасываются или незначительно проникают из кишечника и *C. difficile* к ним чувствительна [26, 57, 73, 91, 101, 130]. Особо обращено внимание на первое свойство этих соединений. Отсутствие резорбции из кишечника исключает (лучше сказать, ограничивает) возможность проявления их системного повреждающего действия на человека, а это важно для выбора дозы препаратов. Также отсутствие резорбции означает, что всё принятое больным (введенное *per os*) лекарственное средство остается в просвете кишечника, создавая в нем существенные концентрации. По сути это снимает проблему резистентности возбудителя к тому или иному препарату. Тех количеств, которые создаются в просвете кишечника, достаточно для подавления микроба, какова бы ни была МПК. А она пока как правило невелика — в пределах 1 мкг/мл. Если исходить не из формальных критериев чувствительности *C. difficile* к этим препаратам (которые к тому же еще не разработаны), а из реальных цифр, то проблема резистентности микроба пока представляется несущественной. Единственный тревожный сигнал — это влияние на активность антимикробных соединений

кишечного содержимого: она может снижаться. Но и в этом случае различие между МПК и тем количеством препаратов, которые находят в кишечнике, значительно — в десятки и сотни раз. Поскольку *C. difficile* вегетирует в просвете кишечника и на слизистой, всё это создает предпосылки для эффективного применения фидаксомидина, рамопланина, нитазоксанида и рифаксимина с целью профилактики и лечения патологии кишечника, вызванного *C. difficile*. Подробнее об этих препаратах см. гл. 3.

Далее речь пойдет об антибиотиках, целесообразность применения которых при обсуждаемой инфекции сомнительна или они просто считаются неприемлемыми. И всё это в силу частичной или полной резистентности к ним *C. difficile*. Прежде всего упомянем те противомикробные средства, которые принято считать «антианаэробными». Драматична ситуация с клиндамицином: половина, а по некоторым данным и большее количество штаммов *C. difficile* к нему устойчива [79, 91]. МПК достигают 256 мкг/мл и более. Как это влияет на развитие осложнений, связанных с его приемом, уже упоминалось. Однако вопрос требует изучения, считать его решенным не приходится.

Еще одним «антианаэробным» антибиотиком является цефалоспори́н (цефамицин) цефокситин. *C. difficile* резистентна и к этому лекарственному средству (с МПК более 256 мкг/мл), как и к другим цефалоспори́нам. Более того, они наряду с клиндамицином признаны наиболее частыми индукторами кишечных осложнений, вызванных *C. difficile*, включая антибиотик четвертого поколения цефепим [79, 118, 138].

Более благополучны результаты изучения чувствительности *C. difficile* к карбапенемам (имипенему, меропенему, дорипенему) [79, 118]. По формальным критериям микроб обычно чувствителен к этим антибиотикам. МПК для большинства штаммов не превышают 4 мкг/мл. Но следует сделать две оговорки. Во-первых, очевидна тенденция к увеличению подавляющих концентраций. Более того, сегодня реально появление устойчивых к карбапенемам штаммов с МПК более 16 мкг/мл. Правда, их число пока мало, где-то около 5%, достаточно много штаммов с промежуточной чувствительностью (около 20%). Во-вторых, чувствительность *C. difficile* к карбапенемам не делает эти внутривенно вводимые препараты, экскретируемые почками (т. е. не создающие высоких концентраций в просвете кишечника) целесообразными при коли-те. Речь может идти только об исключительных случаях.

Не оправдались надежды на возможность применения фторхинолонов. Число устойчивых к ним штаммов *C. difficile* достигает 50% и даже больших цифр [79, 100]. Это касается фторхинолонов обоих поколений: ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина.

Интересны данные о чувствительности *C. difficile* к тетрациклинам. Причислим к их числу и тигециклин (в данном случае это вполне допустимо), который является наиболее активным с МПК, измеряемыми сотыми и десятными долями мкг. К остальным антибиотикам этой группы число устойчивых штаммов не превышает 10%. Однако есть и высокорезистентные культуры с МПК тетрациклина 256 мкг/мл и более [79]. Тетрациклины не относятся к числу лечебных средств, применяемых при кишечных расстройствах, вызванных *C. difficile*, но если допустить, что такая необходимость возникнет, микробиологическое тестирование чувствительности является целесообразным.

Выявлено достаточно большое количество устойчивых культур, невосприимчивых к действию рифампицина, линезолида, фузидиевой кислоты. Микроб резистентен к антибиотикам макролидной группы, полимиксинам, аминогликозидам.

Современная антимикробная терапия, особенно если речь идет о тяжелой патологии (что более чем реально при процессах, вызванных *C. difficile*), должна ориентироваться не только на чувствительность микроба к антибиотику(-ам), но и на его бактерицидность. Иммунный дефицит, который так част у стариков, болеющих кишечной инфекцией, вызванной клостридией, тем более требует определения чувствительности возбудителя к летальному действию препарата. К сожалению, этот показатель в отечественной практике учитывают значительно реже, чем необходимо. В этой связи большой интерес представляют результаты изучения бактерицидного действия антибиотиков на *C. difficile* [93]. Было установлено, что ванкомицин в основном действует бактериостатически, как и его дериваты. В то же время метронидазол обладает бактерицидным (летальным) действием на *C. difficile*. Высокое содержание в кишечнике антимикробных препаратов, отличающихся низкой (или отсутствующей) абсорбцией слизистой, также способствует созданию летальных для микроба концентраций. Однако применительно к фидаксомицину, рифаксимину и др. этот вопрос изучен мало.

Необходимо упомянуть еще об одной способности *C. difficile*, прямо влияющей на чувствительность клеток к антибиотикам.

Микроб образует биопленки, в том числе на поверхности слизистой пищеварительного тракта [153]. В биопленках *C. difficile* сохраняет способность к токсинообразованию, споруляции, но, что важно в контексте обсуждаемой проблемы, полисахаридная матрица защищает клостридии от действия токсичных для них продуктов, даже перекиси водорода. Резистентность микроба к ванкомицину и метронидазолу возрастает в десятки раз.

Способность *C. difficile* образовывать биопленки найдена у всех изученных штаммов, в том числе у риботипа 027, который рассматривают как наиболее болезнетворный.

Антибиотикотерапия процессов, вызванных *C. difficile*, базируется на данных о чувствительности микроба к антибиотикам, приведенным выше. Безусловными лидерами при выборе антимикробного лекарственного средства пока являются метронидазол и ванкомицин. Всё чаще появляются публикации, в которых используемые препараты — это фидаксомицин и рифамксимин [104, 125, 221]. Вопросы, относящиеся к проблеме этиотропного лечения, далее будут затрагиваться более детально. Кишечные расстройства, вызванные *C. difficile*, широко варьируют по клиническим проявлениям — от ограниченных до крайне тяжелых и это влияет и на дозу, и на способ применения метронидазола и ванкомицина. Необходимость их применения при легком течении заболевания оспаривается, при процессах средней тяжести найден достаточным оральный способ введения, при тяжелых — внутривенный или внутривенный и оральный в сочетании.

Род *Propionibacterium*. Среди представителей этого рода только четыре относят к болезнетворным (*P. acnes*, *P. propionicum*, *P. avidum*, *P. granulosum*). Однако этиологическая роль трех последних изучена мало и не всегда можно утверждать, был ли обнаруженный в биосубстрате микроб возбудителем или только контаминантом. Зато патогенность *P. acnes* сомнений не вызывает и, более того, с каждым годом число заболеваний, в происхождении которых ему приписывают основную роль, только растет. А отсюда и то внимание, которое привлекают адекватность проводимой антибиотикотерапии и чувствительность *P. acnes* к антимикробным препаратам.

Пропиониобактерии — полиморфные грамположительные неспорообразующие бактерии. Их клетки при микроскопии могут содержать включения (метахроматические гранулы), а сами клетки имеют разную форму — изогнутых или булавовидных палочек

или что-то отдаленно похожее на иероглифы. *P. acnes* каталазо-положителен, образует индол, некоторые штаммы редуцируют нитраты. На плотных питательных средах микроб образует мелкие белесоватые колонии, от блестящих до матовых, выпуклые, с очерченным краем. Анаэробный рост, характер колоний, особенности морфологии клеток, каталазо- и индолообразование считаются главными диагностическими признаками *P. acnes*. Остается дискуссионным вопрос, являются ли пропионибактерии микроаэрофилами или строгими анаэробами. Преобладает первая точка зрения. *P. acnes* считается аэротолерантным микробом. Однако основной тип дыхания микроба — анаэробный.

Очевидно, что название вида микроба взято из того термина, которым обозначают определенную кожную патологию — *acne vulgaris*. Это действительно так, поскольку очень давно, еще в конце XIX столетия, микроорганизм был выделен из экссудата, который нередко образуется при данной кожной патологии. Впрочем, его далеко не сразу отнесли к пропионибактериям. Сначала микроб был причислен к бациллам, потом к коринебактериям. Но затем было найдено, что при ферментации глюкозы он образует метилуксусную кислоту (пропионовую кислоту) и бактерия была отнесена к роду *Propionibacterium*. Естественно, сегодня принадлежность *P. acnes* именно к этому роду подтверждена изучением его генома.

Название *P. acnes* далеко не отражает роль бактерий в патологии человека. Они являются возбудителями многих заболеваний. В одних случаях *P. acnes* действительно основной этиологический фактор, в других — лишь причина осложненного течения болезни, не более того [13, 155]. Любопытно, что *acne vulgaris* принадлежат именно ко второй группе патологий. Более того, даже эта точка зрения оспаривается: микробу приписывают лишь присутствие в гнойном экссудате. Ведь *P. acnes* это «нормальный» микроб кожи. Однако есть заболевания, этиология которых не вызывает сомнений. Это достаточно большая группа воспалительных, в том числе септических процессов, часто осложняющих послеоперационный период (операции на костях, суставах, сердце, глазе, простате и др.) [13, 39, 155]. Развитию гнойной инфекции, возбудителем которой является *P. acnes*, особо способствует наличие того, что можно назвать инородной тканью — протеза, дренажа, катетера и пр. В этом случае важным свойством данного микроба является образование ими так называемых биопленок, структуры,

существенно влияющей на поддержание инфекции и невосприимчивость возбудителя к действию и защитных факторов организма человека, и антимикробных препаратов. Пропионибактерии принадлежат к числу тех микробов, которые в полной мере обладают способностью к синтезу этих защитных полимерных пленок. Инородные тела являются излюбленным объектом, на поверхности которых микроорганизмы образуют биопленки. Впрочем, они могут образовываться и на слизистой, особенно в случае ее деструкции или воспалительных изменений [9].

Гнойная патология, вызванная *P. acnes*, может протекать крайне тяжело и зачастую требует интенсивной противомикробной терапии наряду с хирургическим вмешательством и всем комплексом лечебных мероприятий, в частности удаления имплантируемых устройств. Среди таких драматичных патологических процессов абсцесс мозга и менингит, эндофтальмит, эндокардит, сепсис, остеомиелит позвоночника и др.

Заслуживают упоминания и те заболевания, в происхождении которых, как считают, *P. acnes* играет опосредованную роль или ее участие в этиопатогенезе до конца не установлено. Среди них фатальная посттравматическая бактериальная гранулема (приводящая к гибели больных в 30% наблюдений), печеночная эпителиоидная гранулема у больных с циррозом печени, гранулематозные поражения при саркоидозе. Сегодня делаются попытки проследить связь между раком предстательной железы и фактами вегетации в ткани органа *P. acnes* и присутствием в нем ДНК микроба. Обсуждается даже связь между развитием атеросклероза и пропионибактериями.

Естественно, роль антибиотикотерапии в лечении патологий, вызванных этим микробом, различна. Целесообразность ее не вызывает сомнений при очевидных инфекционных процессах, названных выше. А вот при иных заболеваниях (гранулематозные поражения или, тем более, рак предстательной железы или атеросклероз артериальных сосудов) перспектива применения антибиотиков не обсуждается или ее рассматривают как возможное будущее, но не более. Для этого надо знать, в чем на самом деле значимость *P. acnes*, да и есть ли она. Каков бы ни был круг заболеваний, вызванных микробом, показаний для их антибиотикотерапии, которые не вызывают каких-либо возражений, достаточно. Главное, чтобы возбудитель *P. acnes* был чувствителен к назначаемому лекарственному средству.

Характеризуя восприимчивость пропионибактерий (*P. acnes* в первую очередь) к действию антимикробных препаратов следует начать «с обратного» — с резистентности микроба к метронидазолу. Это один из немногих клинически значимых родов облигатно анаэробных бактерий, который природно (подчеркнем это слово) устойчив к метронидазолу. По этой характеристике к нему близки только анаэробные актиномицеты, бифидобактерии, эубактерии и лактобактерии, т. е. те микроорганизмы, которые принято относить к грамположительным неспорообразующим анаэробам. Следует отметить, что степень резистентности к метронидазолу у пропионибактерий выражена в наибольшей степени. МПК как правило превышают 32 мкг/мл, а для многих штаммов составляют 256 мкг/мл и более [13, 58, 110, 177]. Сказанное исключает возможность применения метронидазола при процессах, вызванных *P. acnes*. Если учесть, что метронидазол наиболее часто используют для профилактики и лечения анаэробных инфекций, тем более важна оценка чувствительности пропионибактерий к другим антибиотикам. Если иметь в виду группу так называемых антианаэробных препаратов, а также многие другие противомикробные соединения, то в этом случае ситуация выглядит достаточно благополучно, зато больший вес приобретает возможность вторичной (индуцированной) устойчивости микроба.

P. acnes природно чувствительны к пенициллинам, в том числе бензилпенициллину, карбапенемам, цефалоспорином, линкозамидам, тетрациклинам, макролидам, линезолиду, фторхинолонам, хлорамфениколу, рифампицину [45, 58, 110, 236]. Выбор велик, поэтому особое значение имеет степень чувствительности (она разная) и индукция вторичной устойчивости, ее распространение. Важно отметить достаточно высокую активность бензилпенициллина, наиболее доступного и безопасного по прямому токсическому действию антибиотика, МПК которого для *P. acnes* как правило не превышают десятых долей мкг. Естественно, такова же чувствительность микроба к ампициллину (и, соответственно, амоксициллину). По величине МПК наиболее активен рифампицин. Его подавляющие этот микроб концентрации измеряются сотыми и даже тысячными долями мкг. Отсюда успешные попытки лечить кожные процессы, вызванные *P. acnes*, рифампицином. В число активных антибиотиков входят тетрациклины и макролиды. Их МПК для микроба немалы (в пределах 1,0 мкг/мл). Тем не менее тетрациклины считают достаточно эффективными при неосложненных

заболеваниях, вызванных *P. acnes*, и рекомендуют как антибиотики резерва. К числу активных антибиотиков отнесен клиндамицин. Его подавляющие концентрации — это десятые доли мкг. Однако, говоря о клиндамицине, тетрациклинах и макролидах, следует упомянуть о возможной вторичной резистентности *Propionibacterium* к этим антибиотикам. Устойчивых штаммов пока немного; их число не превышает нескольких процентов. Однако сам факт появления таких *P. acnes* очевиден. Поскольку клиндамицин, тетрациклины (доксциклин в первую очередь) и макролиды (эритромицин, кларитромицин) являются антибиотиками резерва, их назначают при невозможности применения бета-лактамов, бензилпенициллина в том числе; закономерно ставится вопрос о необходимости определения чувствительности возбудителя к ним.

Заслуживают внимания пока немногочисленные исследования чувствительности *P. acnes* к карбапенемам (имипенему, меропенему). По величинам МПК она выглядит достаточно высокой (МПК до 0,25 мкг/мл). Положительные результаты получены при изучении некоторых фторхинолонов, к которым культуры *P. acnes* также чувствительны (МПК менее 1 мкг/мл). Сравнительное изучение активности карбапенемов (которые сегодня представляют группу из четырех широко применяемых антибиотиков) и целого семейства фторхинолонов двух поколений в отношении пропионибактерий представляет серьезный научный и практический интерес.

Противомикробные препараты для терапии анаэробных инфекций — понятие достаточно условное. Круг таких этиотропных лекарственных средств, которые бы исключительно или главным образом применялись при патологии, вызванной облигатно анаэробными бактериями, очень узок. Зато антибиотиков, которые назначают при инфекциях самой разной природы, включая анаэробные, много. Достаточно вспомнить пенициллины, карбапенемы, хлорамфеникол, гликопептиды: спектр их противомикробного действия широк и включает самые разные бактерии. Тем не менее о ряде антимикробных лекарственных средств можно и даже целесообразно упомянуть именно в связи с их целенаправленным использованием при процессах, этиология которых определяется анаэробными бактериями [2, 6, 42]. Для этого есть несколько оснований. Одни из них действительно если и применяют, то главным образом при такой патологии. Примером могут служить рамoplanin и фидаксомицин, основной мишенью которых является *Clostridium difficile*. Есть группа лекарственных средств, показаниями для назначения которых в значительной степени (но не исключительно — есть и другие) стали анаэробные инфекции. К ним, в частности, относятся метронидазол и клиндамицин, которые создавались отнюдь не для этого, но со временем они стали ведущими средствами профилактики и лечения заболеваний, вызванных многими представителями облигатно анаэробных бактерий. В последние годы серьезное внимание в качестве антианаэробных препаратов привлекают карбапенемы, активность которых в отношении облигатно анаэробных бактерий велика, одновременно они же являются широкоспектральными антибиотиками, претендующими на статус «золотых пуль» именно за способность подавлять самые разные бактерии с аэробным и анаэробным типом дыхания. Роль карбапенемов особенно велика в силу распространения полирезистентных штаммов бактерий. Отнюдь не будучи «спасением» во всех случаях, они тем не менее являются важным элементом тех

мер, которые часто позволяют преодолеть устойчивость бактерий к антибиотикам. Анаэробы не являются исключением, среди них растет резистентность к антибиотикам. Поэтому активность карбапенемов в отношении этих микроорганизмов зачастую решает проблему. Оговоримся: пока решает, поскольку появление и распространение микроорганизмов, невосприимчивых к карбапенемам, сегодня состоявшийся факт.

В представленном далее обзоре приведены далеко не все антибиотики, способные подавлять анаэробные бактерии. Многие из них достаточно известны, например бензилпенициллин или левомицетин (хлорамфеникол). Перспектива применения некоторых других при анаэробных инфекциях хотя и декларируется, тем не менее на самом деле не реализуется и вряд ли будет в ближайшее время сколь-нибудь значимой (фузидиевая кислота, бацитрацин, новые гликопептиды и др.). Приведенный материал призван привлечь внимание читателя на те свойства ряда этиотропных препаратов, которые, с одной стороны, дают представление о малоизвестных пока лекарственных средствах, а с другой — выделяют те их характеристики, которые имеют значение для терапии инфекций, вызванных облигатно анаэробными бактериями.

Метронидазол. Этот препарат без преувеличения можно назвать наиболее популярным лекарственным средством в нашей стране (да и в мировой практике также), применяемым для профилактики и лечения инфекций, вызванных облигатно анаэробными бактериями. При некоторых клинических ситуациях, например после обширных хирургических вмешательств по поводу «острого живота» или гинекологической патологии, его назначение считается чуть ли не обязательным. В подобной практике есть своя логика.

У метронидазола достаточно долгая и непростая история. Его принято считать химиотерапевтическим средством и очень редко, да и то только в последние годы, упоминают в числе антибиотиков. Однако если вспомнить, что к антибиотикам (в их классическом понимании) относят этиотропные (противомикробные) лекарственные средства, получаемые биосинтетическим путем — или прибегая к модификации биосинтетических препаратов (полусинтетические антибиотики), или путем химического синтеза, но с полным или частичным воспроизводством природных продуктов, — то метронидазол без особой натяжки можно причислить к антибиотикам. Еще в начале 50-х гг. был получен антибиотик (азомицин), представлявший собой нитроимидазольное

соединение. Его продуцентом был стрептомицет. Исследователи французской фирмы Rhone-Poulenc, взявшиеся за получение и изучение азомицина, впервые обратили внимание на его активность в отношении трихомонад, выделенных от больных женщин с вагинальной патологией. Это было в 1959 г. «Удобное» для трансформации строение молекулы этого антибиотика позволило получить ряд его производных, причем не только путем полусинтеза, но и полного химического синтеза. Среди ряда дериватов азомицина особое внимание привлек 1-(бета-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол, обладающий наибольшей антипротозойной активностью. В дальнейшем он был назван метронидазолом. Первые годы препарат рассматривали только как средство для лечения процессов, вызванных простейшими (трихомонадами, лямблиями, амебами). Но в 1962 г. при терапии больной с трихомониозом и одновременно с бактериальным гингивитом было отмечено положительное действие препарата на сопутствующий процесс. Изучение его активности в отношении бактерий выявило подавляющее действие метронидазола на многие виды облигатно анаэробных бактерий, в том числе на бактериоиды и клостридии. Шаг за шагом «авторитет» метронидазола как антибактериального средства рос, и по сути его сегодня в равной степени рассматривают и как антипаразитарный, и как антибактериальный лекарственный препарат [11, 42, 124, 168].

Метронидазол по своим свойствам очень своеобразен, если не сказать исключителен. Необычен спектр его противомикробного действия. В него входят простейшие и бактерии, причем только облигатно анаэробные и некоторые микроаэрофильные. В отношении факультативных анаэробов и аэробных бактерий он неактивен. Ни один другой антимикробный препарат, нашедший клиническое применение, таким спектром действия не обладает. Если, конечно, не считать родных братьев — нитроимидазолов. Другое очень необычное свойство метронидазола — это его антимикробная активность. Сам по себе препарат неактивен, он инертное, в буквальном смысле слова безвредное для микробов вещество. Но происходит нечто необычное. Только сами микроорганизмы способны так трансформировать его молекулу, что она становится разрушительной для ДНК микробной клетки. Уже подчеркивалось, насколько важна для облигатно анаэробных бактерий восстановленная среда и внешняя (среда обитания), и внутренняя, внутриклеточная. Для создания и поддержания таких «комфортных» для микробной

клетки (и простейших, и бактерий) условий она обладает набором веществ, которые участвуют в энергетическом процессе внутри клетки (ферродоксин, флаводоксин, пируватоксидоредуктаза и некоторые другие) [174]. Именно эти вещества восстанавливают не только внутреннюю среду микробной клетки, но и метронидазол. В результате образуется радикал NO, который и определяет токсичность препарата для микроба. Но стоит NO превратиться в NO₂, как молекула метронидазола трансформируется обратно в неактивный препарат, чему способствует присутствие кислорода. Кислород, столь вредный для существования анаэробных бактерий, «спасает» их от активного препарата, делая его неактивным. Такой «клубок». Упоминание факторов, определяющих действенность метронидазола, — это отнюдь не познавательная информация. Далее речь пойдет об устойчивости бактерий к этому соединению, а ее без сказанного объяснить невозможно. И еще одну оговорку необходимо сделать. Активация метронидазола происходит не только в микробной клетке, но и у эукариотов, начиная от простейших и до более высоких форм. Об этом еще раз придется вспомнить, когда речь пойдет о влиянии метронидазола на мутагенез и канцерогенез: как-никак, а ведь он ДНК-тропный препарат.

Вернемся к спектру противомикробного действия метронидазола. Как уже неоднократно подчеркивалось, он включает простейшие и бактерии. Но далеко не все и бактерии, и простейшие к нему чувствительны. Как антипаразитарный препарат, он активен в отношении таких болезнетворных видов, как *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia (duodenalis)* и *Entamoeba histolytica*. Метронидазол при инфекциях, вызванных этими микроорганизмами, является основным лечебным средством.

Бактерии можно разделить (несколько условно) на три группы: устойчивых, умеренно чувствительных и чувствительных к метронидазолу [11, 15, 175, 219, 231]. Все факультативно анаэробные бактерии (их часто называют аэробными) к нему устойчивы, в том числе такие распространенные патогены, как стафилококки, стрептококки, эшерихии и т. д. К ним же принадлежат и некоторые строгие анаэробы — пропионибактерии, включая *P. acnes*, *P. propionicum*, *P. avidum*, *P. granulosum*. Первый из перечисленных видов является достаточно частым возбудителем заболеваний кожи, глаз и др. Известны вызванные этим микробом септические процессы (сепсис, эндокардит), воспалительные заболевания

органов дыхания. Применение метронидазола при патологии, вызванной пропионибактериями, в силу их природной устойчивости к нему, неприемлемо. Устойчивы к метронидазолу болезнетворные грибы.

К числу умеренно чувствительных к препарату микроорганизмов принадлежат такие микроаэрофильные бактерии, как *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*, *Gardnerella spp.* Есть среди них и устойчивые штаммы. Тем не менее метронидазол широко используют для лечения вызванных этими бактериями инфекций, не прибегая к определению их чувствительности к препарату. Это не всегда правильно.

Облигатно анаэробные бактерии, большинство относимых к ним родов, чувствительны к метронидазолу. Однако надо сделать две важных оговорки [149, 171, 180, 184]. Среди бактериоидов группы *B. fragilis* могут быть клетки и первично, и индуцированно резистентные к этому антимикробному средству. Среди представителей иных родов они редки, но тем не менее тоже могут встречаться. Кроме того, вторичная устойчивость к метронидазолу анаэробных бактерий растет, хоть и медленно. Обобщая, следует отнести к числу чувствительных бактериоиды, фузобактерии, превотеллы, клостридии, в том числе *C. difficile*, анаэробные грамположительные и грамотрицательные кокки.

Метронидазол рассматривают как препарат бактерицидного действия [42, 93]. Но чувствительность облигатно анаэробных бактерий к его летальному действию изучена мало. Определение МБК метронидазола для облигатных анаэробов в клинических лабораториях не практикуется.

Единодушно мнение о благоприятной (в лечебном плане) фармакокинетики метронидазола. В целом это справедливо, если сравнивать свойства этого препарата с аналогичной характеристикой многих других антимикробных лекарственных средств. В чем же его преимущества [11, 20, 119, 211]? Метронидазол, введенный *per os*, хорошо всасывается. Редкий случай, когда можно утверждать, что антимикробный препарат практически полностью проникает из кишечника в кровь. Обычно говорят о 100% биодоступности метронидазола (это верно, если ограничить понятие «биодоступность» переходом препарата из полости кишечника в кровь, а это не всегда верно). В результате разница между концентрацией метронидазола в крови после перорального и внутривенного введения невелика или отсутствует. Отличие в этом случае сводится

преимущественно к тому, что содержание метронидазола в крови после введения *per os* достигает максимума через 2–3 часа, а после внутривенного — в течение первого часа. Объяснение подобного различия очевидно.

Но высокая «биодоступность» метронидазола характерна не только при его введении *per os*. Метронидазол можно вводить *per rectum* и при этом получить такие его концентрации в крови, которые будут составлять от 50 до 90 % его содержания после орального приема. Это тоже очень редкое качество antimicrobных препаратов. Оно позволяет во всех необходимых случаях использовать и такой путь введения. Метронидазол всасывается и слизистой влагалища. Его можно обнаружить в крови женщин после интравагинального введения препарата. Правда, концентрации при этом невелики, где-то около 20–25 % от его содержания в крови после введения внутрь («биодоступность» 19–25 %). Однако этот факт важен с двух точек зрения. Он свидетельствует о проникновении метронидазола в слизистую влагалища, что ценно с лечебной точки зрения. С другой стороны, это означает, что интравагинальное введение метронидазола не исключает возможность проявления его повреждающего действия на человека (а оно реально, о чем будет сказано далее).

О благоприятной фармакокинетике метронидазола свидетельствует его распределение — проникновение в ткани и жидкости организма человека. Обычно исходят из того, насколько содержание препарата в том или ином биосубстрате отличается от его концентраций в крови. Как правило, если не считать этот показатель в экскреторных органах (почки и моча, печень и желчь), в тканях и жидкостях концентрации иных антибиотиков всегда существенно ниже, чем в сыворотке крови. В ряде случаев очень малы (ликвор, структуры глаза и внутреннего уха, ткань простаты и др.). Иное дело метронидазол. Он хорошо проникает из крови во многие субстраты. Не все, но многие. Необходимо прежде всего отметить его эффективное проникновение через гематоэнцефалический барьер. Редкий вариант — его концентрации в ликворе и пораженных участках мозга (содержимом абсцесса) оказались близки содержанию в крови. В отдельных исследованиях приводятся высокие цифры — в ликворе было обнаружено несколько десятков мкг/мл метронидазола, что составляло более 90 % от его концентраций в крови. Большие количества препарата как после орального, так и парентерального введения обнаружены в матке

и придатках женщин, в ткани поджелудочной железы, перитонеальном экссудате, мышечной ткани, стенке кишечника. Метронидазол найден в значительных концентрациях в удаленных зубах, в слизистой полости рта. Однако в жировые отложения и плаценту он проникает плохо (около 20% от концентрации метронидазола в крови). Важной характеристикой этого противомикробного средства является его высокое содержание в материнском молоке. Оно такое же, что и в крови матери. Отсюда рекомендация не давать метронидазол кормящим женщинам, хотя справедливости ради надо отметить, что пока убедительных данных о повреждающем действии метронидазола на младенца, которого кормят материнским молоком, содержащим препарат, нет.

Печень играет важную роль в трансформации метронидазола, но выводится из организма и неизмененный препарат, и его производные преимущественно почками (до 75%). Следует заметить, что основной метаболит сохраняет противомикробную активность, хотя и в редуцированном варианте (где-то в 2 раза). Около 25% метронидазола выводится с кишечным содержимым, включая ту его часть, которую экскретирует с желчью печень. И биотрансформация метронидазола в печени, и выведение его метаболитов почками — процессы достаточно длительные. Так называемое время полувыведения препарата после орального и парентерального (внутривенного) введения приблизительно одинаково: 7–9 часов после приема внутрь и 7–9 часов после инфузии. Это определило возможность его двукратного введения в течение суток. При некоторых паразитарных заболеваниях достаточно и однократного приема, и, наоборот, допускается трехкратное введение. Обоснование для этого не всегда очевидно, особенно если суточная доза превышает 1,5 г (см. далее). Особый вопрос — как поступать при патологии печени и почек, в тех случаях, когда функция этих органов неполноценна. Меняется ли при этом клиренс препарата, насколько реальна опасность заметного увеличения концентрации метронидазола в крови и тканях? Об этом необходимо упомянуть в силу той неопределенности, с которой сталкивается врач, знакомясь с инструктивными документами разных фирм, выпускающих метронидазол под различными «патентованными» названиями. В некоторых комментариях на этот счет отсутствуют, другие дают неконкретную рекомендацию. Объяснение этого факта, очевидно, и имеет две составляющих. Печень — второй по значимости экскреторный орган для большинства антибиотиков

(первый — почки). Но она может быть и основным. Метронидазол, казалось бы, в основном выводится (как и большинство антибиотиков) почками. Но 80% того, что экскретируют почки, — это продукты трансформации метронидазола в печени. Поэтому она — важная функциональная составляющая для элиминации препарата. Не полноценная печень не обеспечит метаболизм метронидазола и, следовательно, нарушит, замедлит его выведение почками. Отсюда фигурирующая в ряде инструкций рекомендация: ограничить дозу метронидазола при поражении печени. Казалось бы, всё логично. Но есть одно существенное «но». Как лимитировать дозу, на какие критерии при этом опираться — никто не знает. Нет таких показателей функции печени, которые могли бы подсказать, уменьшить разовую дозу или суточную (т. е. количество введений). Отсюда неопределенность рекомендации. Авторская позиция (она излагалась ранее) сводится к следующему. Если печень в силу своей функциональной неполноценности неспособна обеспечить надлежащее выведение антибиотика (а она является для него основным экскреторным органом), такой препарат не следует назначать. Если в силу особой клинической необходимости (при лечении анаэробных инфекций такой вариант маловероятен) антибиотик необходим, его применение должно быть обеспечено особым контролем за состоянием больного, всем необходимым для оказания надлежащей помощи. Подчеркнем еще раз: при анаэробных инфекциях найти замену метронидазолу — это не самая трудная задача.

Когда речь идет о коррекции дозы антибиотика при почечной недостаточности, тут, казалось бы, ситуация более определенная. Показателем служит клиренс эндогенного креатинина. Точнее, чаще судят по его содержанию в крови. Но с метронидазолом и в данном случае всё выглядит не так просто. Достаточно познакомиться с существующими рекомендациями, чтобы убедиться в их противоречивости. В одних руководствах утверждается, что вне зависимости от того, как функционируют почки (даже при клиренсе креатинина менее 10 мл/мин) менять дозу метронидазола нет надобности. Другие утверждают, что она должна быть уменьшена в 2 раза. Третьи берут за контрольную точку клиренс в 30 мл/мин. Наконец, авторы некоторых инструкций по применению метронидазола просто игнорируют этот вопрос, оставляя его решение за лечащим врачом. Анализ достаточно скромного числа исследований данной проблемы не вносит особой ясности. Это связано

с тем, что почки выводят на 80% не сам метронидазол, а его дериваты. А об их элиминации и тех осложнениях, которые они способны вызывать в случае накопления в организме человека, известно мало. Авторская позиция, которая базируется на необходимости осторожного отношения к самой возможности проявления повреждающего потенциала антибиотиков (для чего есть серьезные предпосылки, здесь не обсуждаемые) сводятся к тому, что при клиренсе эндогенного креатинина менее 30 мл/мин доза метронидазола должна уменьшаться в 2 раза. При 10 мл/мин во всех возможных случаях применять метронидазол нецелесообразно (если для того нет жизненных показаний). При анаэробных инфекциях, как правило, это возможно.

Особая тема — это повреждающий потенциал метронидазола. Вопрос заслуживает внимания в силу противоречивости утверждений, которыми изобилует специальная литература. В ряде публикаций, в том числе принадлежащих клиницистам, утверждает, что метронидазол достаточно благополучен, что осложнения, которые он вызывает при терапии заболеваний человека, немногочисленны и не очень серьезны. Более сдержаны в своих оценках другие исследователи и клиницисты, и особенно клинические фармакологи, которые считают, что всё не так радужно [11, 168]. Такой разброс суждений об опасности препарата для человека вполне объясним рядом факторов. Метронидазол назначают по самым разным показаниям, которые требуют и длительного его приема, и короткого курсового введения. Доза препарата (суточная) колеблется от 500 мг до 2 г (в некоторых случаях назначают и большую), длительность применения — от однократного введения до 10 суток и даже нескольких недель. Кроме того возникновение осложнений зависит от способа применения метронидазола; внутривенный более опасен по сравнению с оральным введением или использованием его местно в виде соответствующей лекарственной формы. Естественно, состояние экскреторных органов (почек и особенно печени), нервной системы, наличие иной тяжелой патологии напрямую влияет на токсичность метронидазола. Проявления его повреждающего действия делят на общие и местные, тяжелые и не очень, частые, относительно частые и редкие. Анализ сравнительно большого числа публикаций, в которых с той или иной тщательностью анализируют осложнения, вызванные метронидазолом, позволяет считать некоторые из них доказанными. Их связь с терапией именно этим препаратом сомнений не вызывает.

Но есть немало и таких (как правило, они возникают редко), которые могут быть следствием приема и метронидазола, и других лекарств, и иных причин.

Если исходить из убеждения, что именно метронидазол является первопричиной осложнений, причем потенциально тяжелых, то прежде всего следует упомянуть его нейротропное (нейротоксическое) действие [42, 196]. Оно многообразно, некоторые осложнения часты и не очень опасны, другие более тревожные, хотя возникают редко. Чаще всего называют периферическую (периферийную) нейропатию, которая обычно поражает нижние конечности и значительно реже имеет иную локализацию. Проявления ее типичны: боль, зуд, онемение, потеря чувствительности с парестезией. Всё это может сопровождаться слабостью, неуверенной походкой. Осложнение зависит от дозы, как разовой, так и, особенно, курсовой. Для взрослого суточная доза до 800 мг, очевидно, менее опасна, даже если препарат вводят курсом. Осложнение описано у больных при суточной дозе от 1000 до 2000 мг, причем, естественно, чаще при наибольшей. При болезни Крона метронидазол вводят длительно, несколько недель, повторными курсами. Это способствовало возникновению осложнений в наиболее выраженной форме (что побудило в конечном итоге отказаться от суточной дозы в 1,0 г).

Возникновение периферической нейропатии требует отмены препарата, хотя это далеко не всегда приводит к быстрому исчезновению симптомов осложнения. Описаны очень тяжелые формы нейропатии, хотя они редки.

При приеме метронидазола могут возникнуть проявления энцефалопатии: от легкой до весьма выраженной. Наиболее часты головные боли разной степени интенсивности. По некоторым данным, осложнение возникает в 15–18% случаев повторного приема метронидазола. У 5% больных бывают головокружения. Существует теория, по которой мишенью для метронидазола является зубчатое ядро головного мозга (*nucleus dentatus*), ответственное за координацию движений. Поражение этой структуры проявляется атаксией и мозжечковой дизартрией с нарушением артикуляции. Осложнение может быть достаточно выраженным и протекать длительно даже после отмены препарата. Тем не менее оно обратимо. Важно прекратить его прием. Энцефалопатии возникают сравнительно редко, хотя у авторов, наблюдавших таких больных, сомнений о связи осложнения с введением метронидазола

не возникло. Кроме того, возможность поражения головного мозга при введении метронидазола показана в эксперименте на животных. Еще одно редкое, но достаточно тяжелое осложнение при приеме препарата — эпилептиформные припадки. Наблюдаемые приступы слабости, спутанность сознания, обмороки также объясняют поражением головного мозга (зубчатого ядра).

При оральном введении метронидазола часто (более чем у 10% больных) возникают расстройства желудочно-кишечного тракта: тошнота, металлический привкус и сухость во рту, жидкий стул, боли в животе. В практическом плане важно провести грань между осложнениями, связанными с токсичностью препарата, и его антимикробным действием. Метронидазол активен в отношении самой «богатой» микрофлоры кишечника человека — анаэробной. Подавление ее, особенно бактериоидов, способно существенно повлиять на естественный биоценоз, а следовательно, и гомеостаз человека. При приеме метронидазола возникают осложнения дисбиотического характера, особенно грибной природы (кандидоз): глоссит, эзофагит, энтерит и энтероколит. Парадоксальны сообщения о псевдомембранозном колите с бактериологически подтвержденной этиологией — *Clostridium difficile*. Как известно, именно метронидазол является одним из двух препаратов, используемых для лечения этой патологии (второй — ванкомицин). В подлинности этих сообщений можно было бы усомниться, если бы не одно важное обстоятельство. Больных с псевдомембранозным колитом, возникшим на фоне применения метронидазола, успешно лечили ванкомицином. Впрочем, о возможной устойчивости *C. difficile* к нитроимидазолам уже говорилось выше. А раз так, то и этот препарат, подавляя анаэробную микрофлору, способен создать условия, оптимальные для размножения резистентных ко многим препаратам, в том числе к метронидазолу, штаммов *C. difficile* со всеми вытекающими последствиями. Но поскольку устойчивость анаэробов к этому соединению — редкость, то и осложнение — пока нечастое явление. Впрочем, помнить о такой возможности необходимо.

Продолжая тему потенциального развития дисбиоза при лечении метронидазолом, следует отметить, что осложнение может возникнуть не только в пищеварительном тракте. Другим объектом поражения является мочеполовая система. Возможна суперинфекция иной локализации. Свообразие спектра противомикробного действия метронидазола и в данном случае играет основную роль. Чувствительность к нему только анаэробных бактерий

и устойчивость факультативных анаэробов (их часто в такой ситуации принято называть аэробами) дает возможность при подавлении первых другим микробам занимать освобождающуюся нишу. Это могут быть стафилококки, бактерии семейства кишечных, палочки сине-зеленого гноя, но чаще благоприятными условиями «пользуются» грибы и прежде всего рода *Candida*. Среди осложнений — вагинит, цистит, поражения верхних дыхательных путей и бронхов и т. п. Естественно, суперинфекция, как правило, результат длительного или повторного применения метронидазола, чаще при его введении внутрь или местном применении.

Метронидазол способен вызвать разнообразные по клинике аллергические реакции, прежде всего их кожные формы. Но описаны и более тяжелые осложнения, вплоть до анафилактикоидных реакций. С достоверностью их наблюдают очень редко.

Привлекает внимание еще одно осложнение, связанное с приемом метронидазола — это так называемая дисульфирамовая реакция (точнее, дисульфирам-подобная реакция) [108, 224]. Как известно, дисульфирам, ингибируя алкогольдегидрогеназу, в случае приема человеком этанола способствует накоплению в организме токсичного продукта — ацетальдегида. В зависимости от дозы алкоголя, состояния печени, сопутствующей фармакотерапии (если применяют гепатотропные препараты) реакция на этот промежуточный продукт элиминации этанола может быть разной: и относительно слабой (тошнота, рвота, головная боль), и более тяжелой (озноб, судороги, тахикардия), и крайне опасной (спутанность сознания, артериальная гипотония, затрудненное дыхание, ишемия мозга и, как возможный исход, смерть).

Опасность возникновения при введении метронидазола дисульфирам-подобной реакции рассматривают с двух позиций: во-первых, может ли препарат вызвать осложнение сам по себе (т. е. «играть роль» дисульфирама) или, во-вторых, он только является стимулятором для дисульфирама, если больному был введен этот противоалкогольный препарат. Вопрос может быть поставлен и по-другому. Может ли больной употреблять спиртное, если он лечится метронидазолом, не получая антиалкогольное средство, или речь идет о том, что нельзя давать антимикробный препарат человеку, которому ввели дисульфирам. Ответ на него оказался не так прост. Достаточно открыть ряд инструкций по применению метронидазола, чтобы убедиться — существуют сторонники мнения о способности препарата вызвать дисульфирам-подобную

реакцию, если больной употребил алкоголь. Дисульфирам необязателен. Однако есть немало противников этой точки зрения. Они опираются на ряд исследований, в которых показано, что метронидазол не является ингибитором ферментов, обеспечивающих элиминацию продуктов трансформации этанола, и что накопления ацетальдигида при приеме алкоголя больными, получающими метронидазол, не происходит. То есть сам по себе препарат вызвать дисульфирам-подобную реакцию не может. Зато ни у кого не вызывает сомнений, что он способен потенцировать действие дисульфирама. Если выстраивается цепочка: дисульфирам–метронидазол–алкоголь, вероятность возникновения реакции и ее тяжесть возрастают; дисульфирам и метронидазол совмещать не следует. Отсюда рекомендация назначать антимикробный препарат не ранее, чем спустя две недели после антиалкогольного.

Нет надобности останавливаться на ряде других возможных осложнений. Они приведены в инструкциях по применению метронидазола. Обычно эти осложнения неопасны или очень редки. Как уже упоминалось, не всегда их связь с терапией метронидазолом очевидна. Главное, что необходимо подчеркнуть: этот препарат способен вызвать тяжелые и опасные осложнения, о которых необходимо помнить.

Есть еще одна тема, тесно связанная с повреждающим потенциалом метронидазола — это его мутагенность и канцерогенность [29, 167]. Они были предметом и многочисленных дискуссий, и специальных исследований. Вопрос тем более актуален, если вспомнить, что при некоторых заболеваниях препарат принимают неделями и повторными курсами.

Не вызывает сомнений мутагенность метронидазола. Есть вполне убедительное химическое обоснование этого его свойства: продукты трансформации препарата ДНК-тропны. Их действие приводит к нарушениям структуры ДНК. Мутагенное действие метронидазола показано *in vitro* на клетках различного происхождения: микробных, культуры тканей, в том числе человека. Мутагенность препарата продемонстрирована *in vivo*. И не только в эксперименте. Хромосомные aberrации выявлены у волонтеров и больных, принимавших метронидазол. Чем длительнее было введение лекарства, тем чаще и значительнее были aberrации [29, 167].

Значительно менее убедительна доказательная база канцерогенности метронидазола. С одной стороны, он, безусловно, вызывает злокачественные опухоли у некоторых видов животных,

например у мышей и крыс. Возникали опухоли различной локализации (легкие, грудные железы, лимфомы). Но подчеркнем еще раз, только у животных и определенных видов. А вот канцерогенность метронидазола для человека — этот вопрос остается спорным, причем оптимисты явно преобладают. Допускается с оговорками, что у курильщиков, принимающих метронидазол, может возникнуть злокачественная опухоль несколько чаще, чем в контрольных группах. Многолетний анализ состояния больных, когда-либо принимавших метронидазол, не выявил увеличения числа заболевших онкологическими заболеваниями. Впрочем, и эти данные не для всех явились достаточным доказательством безопасности препарата. Ставится вопрос о необходимости дальнейшего накопления аналитических данных. С последним не спорят.

Сказанное выше говорит лишь о том, что к метронидазолу не следует относиться как к безопасному средству, при назначении которого с его повреждающим действием можно не считаться. Следует учитывать состояние печени больного, его нервной системы (и периферической, и центральной), аллергенного статуса, функцию кишечника, сопутствующую фармакотерапию, в том числе антиалкогольную. Всё это особенно важно в тех ситуациях, когда требуется длительное и повторное применение метронидазола, тем более, в дозах от 1,0 г в сутки.

Цефокситин. Пожалуй, это единственный цефалоспорин, который причисляют к группе противобактериальных антибиотиков. А если точнее, тех из них, которые активны в отношении бактерий, входящих в группу *Bacteroides fragilis*. И еще одно терминологическое уточнение, с которым может столкнуться читатель. Цефокситин чаще всего называют цефалоспориновым антибиотиком или проще — цефалоспорином. И это в принципе допустимо. Но на самом деле он принадлежит к цефамицинам, таким же антибиотикам, что и цефалоспорины, но имеющим два существенных отличия. Их получают из продуктов жизнедеятельности стрептомицетов (а не нитчатых грибов рода *Cephalosporium*) и, что главное, в их молекуле есть метоксигруппа, чего нет у «истинных» цефалоспоринов. А это уже фактор, который способен влиять на активность антибиотиков. Цефамицины в отличие от цефалоспоринов активны в отношении анаэробов (бактероидов). Правда, в разной степени, и различие может быть очень существенным. Самый активный — цефокситин. Известно несколько цефамицинов, но реально в клинической практике утвердился только этот препарат,

и его активность в отношении бактериоидов в немалой степени этому способствовала.

Цефокситин обычно причисляют к цефалоспорином II поколения (цефамандол, цефуроксим, цефаклор). По действию на стафилококки и бактерии семейства кишечных он действительно может войти в эту группу, хотя по активности цефокситин несколько уступает другим цефалоспорином II поколения. Зато, как уже подчеркнуто, его несомненное преимущество, — подавляющее действие на бактериоиды. Ни один другой антибиотик группы таким свойством не обладает.

Учитывая, что во многих методических документах цефокситин рассматривают как антибиотик, способный воздействовать на смешанную анаэробно-аэробную флору, целесообразно остановиться на спектре его противомикробного действия. Это тем более полезно, если учесть, что в оценке активности цефалоспоринов II поколения не всегда учитывают их реальную клиническую значимость. Несомненно, эта группа антибиотиков, в том числе цефокситин, подавляет стафилококки, в том числе образующие пенициллиназы: они пенициллиназоустойчивы так же, как оксациллин, клоксациллины, цефалоспорины I поколения (цефазолин и др.). Но они неактивны в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков. В спектр их действия входят стрептококки, но не энтерококки. Цефокситин по действию на грамположительные бактерии ничем не отличается от других цефалоспоринов II поколения, кроме одного: его удельная активность несколько меньше, чем у цефуроксима или цефамандола (тоже представителей II поколения). Сложнее обстоит дело с характеристикой действия этой группы антибиотиков на грамотрицательные бактерии семейства кишечных. Не вызывает сомнений их активность в отношении *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, значительной части культур *Klebsiella spp.* Но когда утверждают, что к цефокситину, да и к другим цефалоспорином II поколения, чувствительны бактерии родов *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella*, а также *P. vulgaris* — к этой информации следует относиться осторожно. Витрально такой результат возможен, в клинических условиях маловероятен или просто исключен. Для лечения инфекций такой этиологии есть другие антибиотики.

Цефалоспорины II поколения неактивны в отношении бактериоидов, кроме цефокситина. Они в целом не принадлежат к числу антибиотиков, целесообразных для лечения инфекций, вызванных

и другими облигатно анаэробными бактериями. Для этого есть более активные препараты. Только цефокситин входит в число применяемых. По действию на анаэробы — он, как представитель II поколения (да и иных цефалоспоринов), исключение.

К цефокситину природно чувствительны бактероиды, превотеллы, фузобактерии, анаэробные кокки. Однако среди кластридий много резистентных культур, включая *Clostridium difficile*. Преимущественно чувствительны только культуры *Clostridium perfringens* [42, 234].

Главное, как уже подчеркивалось, это активность цефокситина в отношении бактероидов, единственного цефалоспорина, обладающего таким спектром действия. Однако многочисленные исследования показали, что всё не так просто: число резистентных к антибиотику штаммов бактероидов варьирует в широких пределах, как у представителей всего рода, так и среди отдельных видов [17, 42, 193, 230, 234].

Анализ полученных разными авторами результатов показал, что в отдельных клинических учреждениях число устойчивых штаммов бактерий группы *B. fragilis* не превышает 10%. Однако другие исследователи приводят более значительные цифры — до 30 и даже 50% резистентных. Следующая тенденция, которая может считаться доказанной, — это постепенное нарастание числа невосприимчивых к антибиотику культур. Наконец, показано, что среди различных видов бактероидов количество устойчивых штаммов неодинаково. Больше всего их выявлено среди *B. ovatus*, *B. distasonis* (ныне *Parabacteroides*), *B. thetaiotaomicron* — до 40–50% резистентных. В то же время сама *B. fragilis* оказалась достаточно чувствительной к цефокситину, число резистентных культур в разных исследованиях колебалось в пределах 7–10%.

Сказанное достаточно убедительно свидетельствует о том, что бактериологическое тестирование чувствительности бактероидов к цефокситину является необходимым. Это тем более так, если учесть, что разработаны критерии чувствительности бактероидов к цефокситину, дана методика установления МПК. При МПК 64 мкг/мл и более микроб считается устойчивым к антибиотику. При всем достаточно осторожном отношении к существующим рекомендациям (для тестирования анаэробов), тем не менее ориентиры есть, и ими целесообразно пользоваться.

Фармакокинетика цефокситина и его повреждающее действие на больного типичны для большинства цефалоспоринов.

Введенный парентерально (а это единственно возможный путь его введения больному), он быстро выводится почками. Время полувыведения антибиотика менее часа (около 40 мин.), и это определяет необходимость повторных инъекций в течение суток — 3–4 раза, а при особо тяжелой патологии до 6 раз в сутки. Формально возможны внутривенное и внутримышечное введение цефокситина. Но приходится считаться с болевой реакцией при внутримышечной инъекции (даже медленной и с местным анестетиком), поэтому внутрисосудистое введение предпочтительнее.

Фармакокинетика цефокситина весьма зависима от функции почек, поэтому при патологии этого органа суточная доза препарата уменьшается радикально. Даже при скорости клубочковой фильтрации в пределах 50–80 мл/мин. число введений уменьшается на одно, при 10–50 мл/мин. — их уменьшают до 1–2, а при менее 10 мл/мин. препарат вводят 1 раз за 24–48 часов. Даже не все цефалоспорины требуют такого жесткого изменения режима введения антибиотика. Зато патология печени на фармакокинетику цефокситина влияния не оказывает.

Повреждающее действие цефалоспоринов, цефокситина в том числе, часто проявляется в виде местной реакции на введение и кожных форм аллергии. Однако, возможны и тяжелые осложнения, включая анафилактический шок. В этой связи объектом дискуссии остается вопрос о возможности перекрестной реакции при сенсibilизации к какому-либо бета-лактамному антибиотику. К пенициллинам она наиболее часта, и естественно возникает вопрос: если больной дает реакцию на введение пенициллина, возможно ли осложнение при назначении цефалоспорина. Одни говорят, такая реакция редка и опасностью можно пренебречь. Другие считают, что сенсibilизация к одному бета-лактамиду исключает возможность применения другого. Это опасно для больного. Автор полностью разделяет вторую точку зрения. Анафилактические реакции (и не только анафилактический шок, но и органопатология) — слишком высокая цена за «смелость», особенно если антибиотик бета-лактамной структуры может быть заменен препаратом иной химической природы. Пока достаточно часто это возможно.

Цефокситин, как уже подчеркивалось, применяют только парентерально, внутривенно и внутримышечно. В зависимости от тяжести инфекционного процесса его разовая доза колеблется от 1,0 до 3,0 г, частота введения — до 6 раз в сутки, но при том условии, что суточная доза не будет превышать 12,0 г. Инфекции,

в происхождении которых участвуют облигатно анаэробные бактерии, в первую очередь бактериоды (основная мишень для цефокситина), обычно протекают достаточно тяжело, требуют высоких доз антибиотика. Поэтому в таких клинических ситуациях приемлемо введение цефокситина по 3,0 г 4 раза в сутки или по 2,0 г 6 раз в сутки. Курсовая доза определяется по ходу заболевания с обязательным учетом динамики чувствительности микроба к антибиотикотипу. Следует упомянуть еще раз, что внутримышечное введение цефокситина, особенно больших доз, болезненно.

Итак, цефокситин занимает определенное место в лечении инфекций, вызванных облигатно анаэробными бактериями, главным образом бактериодами. Обычно он является антибиотиком резерва, уступая первенство метронидазолу и карбапенемам. Однако есть рекомендации, которые предусматривают его назначение вместе с другими препаратами как антибиотика выбора при смешанной аэробно-анаэробной флоре. Важным условием для применения цефокситина является результат тестирования чувствительности к нему возбудителя.

Клиндамицин. Речь пойдет об антибиотике, хорошо известном врачам более 40 лет. Его роль часто и вполне закономерно сопрягают с лечением анаэробных инфекций [11, 42]. Но время не стоит на месте, и ряд факторов заставляет по-новому взглянуть и на показания к применению клиндамицина, и (в сравнительном плане) на его место среди других лекарственных средств, активных в отношении анаэробных бактерий.

Клиндамицин — полусинтетический антибиотик, продукт химической трансформации линкомицина, природного антибиотика, который длительный промежуток времени был одним из значимых препаратов при стафилококковых инфекциях. Клиндамицин представляет собой 7-хлор-7-дезоксилинкомицин. Казалось бы, не такие уж существенные изменения структуры линкомицина, но полусинтетическое его производное оказалось куда более перспективным для лечебных целей. Те свойства, которые у линкомицина были ограниченными или просто минорными, у клиндамицина оказались выраженными и, что главное, расширяющими показания к его применению. Среди них активность в отношении облигатно анаэробных бактерий, бактериодов в первую очередь. Линкомицин в этом отношении неперспективен.

Поскольку анаэробные инфекции — это часто процессы, вызванные ассоциацией микроорганизмов, упомянем те из них,

которые чувствительны к клиндамицину (помимо анаэробов). Это прежде всего стафилококки, в том числе и так называемые «метициллинрезистентные». Однако следует учитывать, что последние значительно чаще бывают устойчивы и к клиндамицину. К антибиотику чувствительны цепочковые кокки — стрептококки, включая пневмококки, но не энтерококки, которые к нему природно (конститутивно) устойчивы. Следует упомянуть чувствительность к клиндамицину гарднерелл, кампилобактеров, хламидий, а также некоторых простейших — плазмодий малярии и бабезий. Чувствительность к клиндамицину возбудителей заболеваний не всегда или не в полной мере имеет выражение в клинической практике; в ряде случаев препарат если и применяют, то редко, или просто не назначают, хотя и числят в резерве. Сказанное имеет определенное отношение и к роли клиндамицина в терапии анаэробных инфекций. Если исходить из критерия природной (конститутивной) чувствительности анаэробов к клиндамицину, то антибиотик следует признать достаточно перспективным для лечения процессов, в возникновении которых эта группа микроорганизмов играет существенную роль. Начать следует с того, что к клиндамицину чувствительны бактероиды, в том числе *B. fragilis*, фузобактерии, превотеллы, анаэробные кокки, клостридии, пропионибактерии [12, 42, 47, 234]. По данным 1987 г., 90% и более анаэробных бактерий было чувствительно к антибиотику. Это в полной мере касалось и бактероидов. Однако уже в тот период была отмечена тенденция к увеличению числа малочувствительных и устойчивых штаммов, особенно среди представителей так называемой группы *B. fragilis*. Сегодня проблема резистентности анаэробов к антибиотику стала тревожной. Другой существенный момент в оценке противомикробной активности клиндамицина — его преимущественно бактериостатический тип действия на бактерии, в том числе облигатно анаэробные. Утверждение, что он бактерициден, большинством исследований не подтверждается.

Фармакокинетика препарата в целом благоприятна. Введенный *per os*, он всасывается более чем на 90–95%. Клиндамицин проникает в органы и ткани в достаточных для оказания лечебного действия количествах. Высокие концентрации обнаружены в костной ткани, а также печени и желчи. Печень — основной орган его выведения. Хотя антибиотик связывается белками крови (на 90%), его обнаруживают в ликворе и ткани мозга при их воспалении.

Существуют две основные причины, почему антибиотик, чья активность в отношении многих (лучше сказать, большинства) облигатных анаэробов очевидна, тем не менее сегодня применяют заметно реже, чем, например, метронидазол. Во-первых, это упомянутая выше вторичная (индуцированная) устойчивость бактерий к клиндамицину, во-вторых, его исключительная способность вызывать расстройство кишечника, вплоть до крайне тяжелых, опасных для жизни форм. На этом варианте осложнений антибиотикотерапии следует еще раз остановиться особо (см. гл. 2). Уместно вспомнить, что судьба клиндамицина как лечебного препарата могла сложиться «драматично» еще в 60–70-х гг. прошлого века, сразу же после его передачи в клинику. Одно за другим появлялись сообщения о тяжелой форме колита, так называемого псевдомембранозного колита (в том числе со смертельным исходом) или во время курса терапии антибиотиком, или после него. Препарат не был исключен из реестра лекарственных средств лишь потому, что микробиологам удалось расшифровать этиологию осложнения. Возбудителем его оказалась клостридия — *Clostridium difficile*. Именно этот микроб вызывал различной степени тяжести осложнения со стороны кишечника, по разным данным, у 1–10% больных, причем у каждого третьего в крайне тяжелой форме. Подбор эффективных антимикробных препаратов, к которым микроб оказался чувствителен (метронидазол, ванкомицин), во многом снял остроту проблемы. Клиндамицин сохранился в арсенале лекарственных средств. Но сама проблема никуда не делась.

Клиндамицин — не единственный антибиотик, который вызывает как наиболее опасную форму кишечной патологии — псевдомембранозный колит, так и менее тяжелые формы расстройств кишечника. В иерархии вероятных индукторов осложнений — ампициллин, амоксициллин (т. е. тот же ампициллин), цефалоспорины [141]. Но главный — клиндамицин. Он доминирует. Роль остальных значительно скромнее. Эти антибиотики объединяет одно важное обстоятельство: во всех случаях речь идет о возбудителе осложнений — *C. difficile*. Следовательно, терапия возникшей патологии возможна только препаратами, к которым клостридия чувствительна.

Почему и как возникает это осложнение? Ведь оно все-таки не является обязательным ни по факту возникновения, ни по степени тяжести. Почему клиндамицин чаще других антибиотиков является «спусковым крючком» осложнения? Выше был приведен

ряд объяснений и доводов. Утверждается, что существенное значение имеет продукция возбудителем токсинов А, В и смешанного, особенно токсина В. Этот фактор, безусловно, имеет значение, это доказано. Но больной может быть носителем токсигенных штаммов без развития какой-либо патологии. И при чем в этом случае клиндамицин? Закономерно, что серьезное значение придается состоянию больного, его иммунитету. Но опять возникает вопрос о роли и антибиотика, и микроба-возбудителя. Что их связывает? Клиндамицин не обладает очевидными иммуносупрессорными свойствами. Ни в коей мере не умаляя роли микробных токсинов и тем более защитных сил больного, уместно вспомнить, что клиндамицин активен в отношении многих микробов толстого кишечника — прежде всего бактероидов, а также другой анаэробной микрофлоры, вегетирующей в кишечной трубке. Это дает основание рассматривать патологию как следствие дисбиоза с преимущественным размножением минорного микроорганизма кишечника — *C. difficile*. То есть речь идет о суперинфекции. В этой связи уместно вспомнить еще раз публикации 70-х гг. прошлого века Л. И. Фатеевой, санкт-петербургского микробиолога, которая изучала отечественный 7-хлор-7-дезоксилинкомицин (клиндамицин). Его именовали хлолинкоцином. В эксперименте на животных ею было показано, что клиндамицин вызывает в толстом кишечнике изначально интенсивное размножение не *C. difficile*, а факультативно анаэробной флоры, устойчивой к этому антибиотику, в частности особенно эшерихий. И только на 3–5-е сутки после введения клиндамицина отмечается преимущественный рост именно *C. difficile*. Животные в итоге (если их не лечили) гибли. Как эти, так и другие данные дают основание полагать, что в возникновении «антибиотических» колитов дисбиоз с переходом в суперинфекцию играет существенную роль. Вероятнее всего, патогенез осложнения определяется несколькими факторами, в том числе изменениями «нормальной» микрофлоры кишечника, состоянием больного, особенностями штамма возбудителя, разовой и курсовой дозами клиндамицина.

Как отмечено выше, другой фактор, лимитирующий возможность применения клиндамицина — это вторичная устойчивость к нему бактерий, в том числе облигатно анаэробных. Особенно это касается бактероидов. Активность клиндамицина именно в отношении представителей этого рода микроорганизмов (и самых распространенных, и наиболее природно устойчивых к значительной

части антибиотиков) имеет наибольшее значение для клиники. Однако несомненная тенденция последних лет — это появление и распространение штаммов бактероидов, резистентных к клиндамицину. Такую же закономерность можно отметить и применительно к другим облигатно анаэробным бактериям, да и к факультативным анаэробам тоже. Речь идет о достаточно тревожных цифрах [42, 212, 230, 234]. Хотя у различных исследователей они могут отличаться, тем не менее до 20–30% бактероидов можно признать устойчивыми к клиндамицину. Широко распространена резистентность к клиндамицину среди *C. difficile*. Устойчиво до 50% культур, в том числе наиболее токсигенных риботипов. Большое число устойчивых к клиндамицину штаммов выявлено среди прототипов и анаэробных кокков (10–15%). Закономерно, что когда речь идет о целесообразности назначения клиндамицина больному, подчеркивается необходимость определения чувствительности к нему возбудителя. Некоторые авторы, имеющие серьезный опыт работы с облигатно анаэробными бактериями, отводят клиндамицину весьма скромное место в лечении абдоминальных инфекций именно в силу устойчивости к нему возбудителей. Предпочтение отдается метронидазолу и карбапенемам [94].

Клиндамицин применяют внутрь, внутривенно, интравагинально и местно. Внутримышечный путь введения в некоторых справочниках упоминается, но практически не используется. Разовая доза клиндамицина варьирует в широких пределах: от 150 до 600 мг для введения *per os* и от 300 до 1200 мг для внутривенного введения. Вводят антибиотик 3–4 раза в день, но суточная доза не должна превышать 3,0 г (хотя есть и более смелые рекомендации — до 4,8 г). Дозирование клиндамицина при анаэробных инфекциях не выделяют, но предусмотрено, что при тяжелых интраабдоминальных процессах и обширных поражениях мягких тканей доза должна быть максимальной.

Уместен вопрос: какое же место занимает антибиотик сегодня при лечении инфекционной патологии, в том числе вызванной анаэробами? В значительной части случаев его рассматривают как препарат второго ряда, резервный, в том числе при процессах, вызванных бактероидами. Предпочтение отдается карбапенемам и метронидазолу. Но есть заболевания, при терапии которых клиндамицин рассматривают в числе основных. Это процессы, вызванные бактериями рода *Campytophaga* (нечастый возбудитель тяжелых септических процессов, более известный в этиологии

стоматологических поражений). При патологии, вызванной облигатными анаэробами, клиндамицин некоторые авторы причисляют к базовым в случаях выявления таких возбудителей, как *Prevotella melaninogenica* и *P. intermedius*, а также *Fusobacterium necrophorum* [26, 156]. Подчеркнем, что это не самое распространенное убеждение.

Карбапенемы. Речь пойдет об особой группе противобактериальных антибиотиков, роль которых в последние годы возросла в связи с распространением полирезистентных штаммов возбудителей заболеваний человека [9, 11, 36, 122]. Назвать карбапенемы противоанаэробными препаратами было бы не вполне верно, если при этом не добавить «а также» — также противоанаэробные. Особое свойство карбапенемов — широкий спектр их противобактериального действия, который включает бактерии и с анаэробным, и с аэробным типом дыхания. Одно время их даже называли суперантибиотиками, «золотой пулей» именно из-за широты спектра противомикробного действия. Восторги поутихли, когда стало ясно, что в подобной «поливалентности» таится серьезная опасность для больного и что узкоспектральные антибиотики имеют существенное преимущество, они подавляют патогенный микроб, но нормальную микрофлору человека — ограниченно. Широкоспектральные препараты, особенно те, что активны в отношении доминирующей анаэробной микробиоты, способны вызвать серьезные осложнения, дисбиоз, суперинфекцию.

Тем не менее карбапенемы сегодня являются важной составной частью противомикробной терапии, для чего есть ряд весомых оснований. Карбапенемы представляют собой сравнительно большую группу антибиотиков. Но в клинической практике широкое применение нашли только четыре их представителя: имипенем, меропенем, эртапенем и дорипенем. Карбапенемы по структуре — это бета-лактамы. В их молекуле присутствует бета-лактамное кольцо (как и у пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов). А вот второе кольцо — особое. Оно напоминает тиазолидиновое кольцо пенициллинов, но с одним важным отличием — в нем нет атома серы. Вместо него — углерод (отсюда и название: карба-). Боковые цепи тоже своеобразны. Карбапенемы — классические антибиотики, их предшественник, тоже карбапенем — тиенамицин, продукт жизнедеятельности микробов (тиенамицинов несколько).

Названные выше четыре карбапенема отличаются только структурой боковых цепей. Их биологические (антимикробные в том

числе) свойства близки. Но есть и некоторые различия, о чем далее. Читатель обратил внимание на то, что когда говорят об имипенеме, часто упоминают циластатин (имипенем — циластатин). Циластатин — не антибиотик, это ингибитор активности почечных пептидаз человека, ферментов, разрушающих имипенем. Из-за их действия имипенем быстро выводится почками из организма больного. Ингибитор (циластатин), инактивируя ферменты, продлевает время циркуляции имипенема в крови и тканях. Остальные карбапенемы, упомянутые выше, в такой «помощи» не нуждаются.

Особо следует сказать о спектре противомикробного действия карбапенемов. Он включает грамположительные и грамотрицательные бактерии. Среди них стафилококки, включая образующие пенициллиназу (т. е. устойчивые к пенициллину и другим пенициллиназочувствительным пенициллинам). Однако в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков карбапенемы неактивны. К карбапенемам чувствительны стрептококки, в том числе *S. pneumoniae* (включая пенициллинрезистентные). Менее очевидно их действие на энтерококки. Среди них есть штаммы *E. faecalis*, которые восприимчивы к действию карбапенемов, но другие и практически все штаммы *E. faecium* к карбапенемам устойчивы. Среди грамотрицательных бактерий прежде всего следует упомянуть представителей сем. *Enterobacteriaceae*, которые *in vitro* практически все чувствительны к карбапенемам. Клиническое значение имеет активность этих антибиотиков в отношении бактерий родов *Escherichia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia* и некоторых других, т. е. тех, которые являются возбудителями гнойно-септических заболеваний. К карбапенемам (кроме эртапенема) чувствительны палочки сине-зеленого гноя и бактерии рода *Acinetobacter*. Однако их активность в данном случае относительно невелика. Зато представители еще одного рода так называемых неферментирующих бактерий, *Stenotrophomonas maltophilia*, к ним устойчивы.

Чувствительность к карбапенемам анаэробных бактерий рассматривается далее.

Все карбапенемы могут быть отнесены к антибиотикам бактерицидного типа действия. При всей условности этой характеристики можно считать, что в отношении стафилококков, стрептококков, бактерий семейства кишечных карбапенемы обладают выраженным летальным действием.

В эпоху полирезистентности бактерий к антибиотикам важным положительным (можно сказать особо ценным для клиники)

качеством карбапенемов является их устойчивость к действию широкоспектральных бета-лактамаз, таких как бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) и AmpC бета-лактамазы. Если микробы, возбудители заболевания, являются продуцентами таких ферментов, карбапенемы становятся основными препаратами для терапии вызванных инфекций. В определенных клинических ситуациях карбапенемам просто нет замены. Однако другой реальией на сегодня является способность кишечных бактерий синтезировать бета-лактамазы, разрушающие все бета-лактамные антибиотики, включая карбапенемы. Их так и называют — карбапенемазы, хотя речь идет не только о карбапенемах, а о гидролизе всех бета-лактамов. В этих случаях клиническое значение карбапенемов становится проблематичным или их применение полностью исключается. Широкоспектральные бета-лактамазы, как установлено, это не только продукт жизнедеятельности кишечных бактерий (с последних просто всё началось). Их синтез другими микроорганизмами сегодня — не вызывающий сомнений и очень тревожный факт.

Естественно, для данного издания центральным является вопрос об активности карбапенемов в отношении облигатно анаэробных бактерий. Ряд исследований, выполненных и в прошлом, и в последние годы, позволяют считать, что анаэробы чувствительны ко всем четырем антибиотикам данной группы [17, 42, 123, 149, 220]. Эта характеристика относится к бактероидам, фузобактериям, превотеллам, анаэробным коккам (грамположительным и грамотрицательным), клостридиям, пропионибактериям. Означает ли это, что облигатно анаэробные бактерии не могут быть резистентны к карбапенемам? Конечно, нет. Устойчивые штаммы есть, и в первую очередь это касается бактероидов, тех болезнетворных анаэробов, которых обычно причисляют к группе *B. fragilis*. В разных работах называют цифры от 1 до 13% устойчивых культур бактероидов, но чаще их число не превышает 5% [106, 143, 230]. Вероятно, среди всех видов бактероидов могут быть устойчивые клетки, однако чаще всего их находят у *B. fragilis*. Были обнаружены резистентные штаммы *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *Parabacteroides distasonis* и др. Число их не превышало 2% или речь шла о единичных культурах.

Около 2% клостридий может быть устойчиво к карбапенемам, однако *C. perfringens*, как правило, к ним чувствительна. Как исключение упоминают устойчивые к карбапенемам штаммы превотелл, анаэробных кокков.

Еще один закономерный вопрос — какой из четырех перечисленных выше карбапенемов наиболее активен в отношении облигатно анаэробных бактерий, есть ли различия по числу резистентных к ним культур и в степени устойчивости к каждому из них среди анаэробных бактерий. По очевидной причине такие исследования были выполнены применительно к бактероидам (поскольку только среди них есть реальное количество устойчивых культур) [102, 184, 193]. При всем разнообразии сравнительных данных каких-либо принципиальных отличий в величинах МПК карбапенемов для бактероидов отметить не удалось. Разница в два раза (обычно в пользу меропенема и имипенема в сравнении с эртапенемом) признавать существенной не приходится, хотя как тенденция это может быть отмечено. Штаммы, устойчивые к одному карбапенему, как правило, резистентны к другому. Степень устойчивости различна. Выделены культуры *B. fragilis*, для которых МПК карбапенемов превышали 256 мкг/мл [143, 193]. Установлено наличие генов, обуславливающих устойчивость к этим антибиотикам. В частности найдены гены, кодирующие образование металло-бета-лактамаз, причем не только у культур, резистентных к карбапенемам. Этот фактор рассматривается как негативный потенциал для роста числа устойчивых клеток. Показано также, что образование бета-лактамаз — это не единственный возможный механизм устойчивости [100, 102, 193]. Карбапенемы принадлежат к той группе антибиотиков, которые эффективны (или лучше скажем эффективнее) тогда, когда в организме человека поддерживаются их концентрации, стабильно превышающие МПК для возбудителя. Это свойственно бета-лактамам (в отличие, например, от аминогликозидов). Поэтому для них важен режим введения, его повторность, обеспечивающие поддержание так называемых «лечебных» концентраций в организме больного. Карбапенемы, которые нашли применение в широкой клинической практике, можно разделить на те, которые требуют повторного введения в течение суток (имипенем, меропенем, дорипенем), и отличающийся от них эртапенем. Его достаточно вводить один раз в день. Названные карбапенемы вводят только парентерально — все внутривенно. Для эртапенема допускается внутримышечное введение. Общепринятые дозы этих антибиотиков близки: меропенем и дорипенем 1,5 г в сутки, имипенем 1,5–2,0 г, эртапенем — 1,0 г. Подобное различие в частоте (повторности) введений базируется на особенностях фармакокинетики препаратов, а точнее — интенсивности их

выведения. Время полувыведения имипенема, меропенема, дорипенема — около одного часа. Этот же показатель эртапенема в четыре раза больше — около 4 часов. Связывание белками сыворотки крови первых трех ограниченное (от 2% меропенема до 20% имипенема). У эртапенема — более 90%. Хотя оно обратимо, несомненно его влияние и на интенсивность элиминации карбапенемов (эртапенема в первую очередь) и на проникновение через гистогематические барьеры (распределение). В итоге концентрации в крови первых трех препаратов и эртапенема существенно различаются. Если сразу после введения имипенема, меропенема и дорипенема в крови обнаруживают 30–40 мкг/мл препарата с последующим снижением в течение 6 часов до 1–2 мкг/мл (усреднено), то эртапенем находят в крови после введения в количестве 150–300 мкг/мл, через 6 часов — 30–40 мкг/мл, а через 12 ч — 6–8 мкг/мл (трех других антибиотиков в крови в этой временной точке уже нет).

Возможность однократного введения и высокое содержание эртапенема в крови в определенной степени нивелируют его негативные в сравнении с другими карбапенемами свойства — то, что в спектр его противомикробного действия не входят такие бактерии, как *P. aeruginosa* и *Actinobacter spp.*, а также его значительное связывание белками крови, которое препятствует проникновению эртапенема через высокоселективные гистогематические барьеры. Более того, в некоторых странах эртапенем рассматривают как препарат, который можно использовать амбулаторно. Однократное в течение суток введение и возможность внутримышечной инъекции этому способствуют.

Большая и до сегодняшнего дня обсуждаемая тема — это повреждающий потенциал карбапенемов. Читатель может обратить внимание на относительную ограниченность тех доз, которые рекомендованы для этих антибиотиков — от 1,0 до 2,0 г в сутки. Они не идут в сравнение с допустимыми дозами других бета-лактамовых антибиотиков — пенициллинов и цефалоспоринов; у последних они в разы больше. Вопрос, почему так — далеко не риторический, ведь карбапенемы применяют, как правило, при тяжелых инфекциях, в том числе вызванных облигатно анаэробными бактериями. А их лечение — задача сложная и требует применения противомикробных препаратов в максимально допустимых дозах. Для карбапенемов, чья эффективность напрямую зависима от поддержания в организме больного стабильно «достаточных»

для подавления микроба концентраций, это особенно важно. Естественно, основным лимитирующим фактором является повреждающее действие антибиотиков, опасность достижения того их уровня в крови и тканях, того порога, за которым угроза возникновения осложнений становится более чем реальной.

Карбапенемы принято относить к «благополучным» антибиотикам по проявлениям прямого токсического действия, по аллергенности и способности вызвать дисбиотические осложнения (биологическое повреждающее действие). Тем не менее перечень возможных осложнений достаточно велик и в целом соответствует тем проявлениям повреждающего действия, которые типичны для всех бета-лактамов. По степени влияния на дозирование карбапенемов выделяют их нейротоксичность. Заслуживает обсуждения аллергенность карбапенемов.

Когда говорят о нейротоксичности бета-лактамов, карбапенемов в том числе, обычно имеют в виду судороги, эпилептиформные припадки. На самом деле ее симптомы многообразны. При парентеральном введении карбапенемов нейротоксическое действие достаточно часто проявляется изменениями на электроэнцефалограмме — признаками возбуждения коры головного мозга, но без каких-либо иных симптомов. Однако оно может быть более демонстративным. У больных возникает чувство беспокойства, подавленность, бессонница, нередко головные боли. В конечном итоге возникают наиболее тревожные и опасные для больного проявления нейротоксичности — судороги, которые могут быть ограниченными или, наоборот, проявляться в очень тяжелой форме.

Возникновение осложнения обычно объясняют блокадой ГАМК-рецепторов головного мозга, что было подтверждено в эксперименте.

Карбапенемы не тождественны по частоте вызываемых ими нейротоксических реакций. И экспериментально, и на основании анализа клинических наблюдений показано, что наиболее активен имипенем. Казалось бы, это не вполне логично, поскольку этот карбапенем плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако имипенем применяют как комплексный препарат с ингибитором почечной пептидазы — циластатином. Возможно в этом ключ к большей нейротоксичности имипенема. Впрочем, выраженные симптомы осложнения возникают не так уж и часто, приблизительно в 1% случаев после введения больному имипенема. Меропенем и дорипенем вызывают подобные осложнения еще

реже. Имеющий особые фармакокинетические свойства эртапенем тоже редко вызывает нейротоксические расстройства. Тем не менее судороги наблюдали у 0,2% больных после повторного введения препарата внутривенно в дозе 1,0 г.

Как уже подчеркивалось, нейротоксическое действие карбапенемов дозозависимо. Это было продемонстрировано и в эксперименте, и в клинике. Изучение частоты и интенсивности нейротоксических проявлений у человека при дозе 30 мг/сутки и в два раза большей отчетливо выявило такую же зависимость. Поэтому возникла рекомендация не превышать суточную дозу карбапенемов, ограничившись 2,0 г препарата в сутки для взрослого. В последние годы серьезный интерес привлекает пролонгированная инфузия карбапенемов: вместо 1 до 3 часов и даже до суток. Утверждают, что это не ухудшает переносимости препаратов, но оказывает влияние на эффективность терапии. Убедительных доказательств последнему пока нет.

Необходимо упомянуть влияние ряда неблагоприятных факторов на проявление нейротоксичности карбапенемов. Первое, что с очевидностью вытекает из дозозависимости осложнения, — это роль тех из них, что ведут к повышению концентрации антибиотиков в организме больного. В первую очередь такая ситуация возникает при нарушении функции почек. Почки играют основную роль в элиминации карбапенемов, и их недостаточность способна увеличить содержание препарата в крови и тканях (в том числе мозга). При этом опасность возникновения судорог заметно увеличивается, что и было отмечено в клинических условиях. Считается также, что частота осложнений выше при заболеваниях мозга, при параллельном применении нейротропных лекарственных средств, у истощенных и ослабленных больных. По логике, так оно и должно быть, и с этим нужно считаться.

Важная тема, заслуживающая обсуждения, — это аллергические реакции на введение карбапенемов. Главное, насколько вероятно и опасна перекрестная сенсибилизация к бета-лактамам. Как поступать врачу, если в анамнезе аллергическая реакция на введение какого-либо пенициллина или цефалоспорина? Ответы на эти вопросы пока не приобрели окончательную форму, но некоторые моменты очевидны. Во-первых, аллергические реакции на введение карбапенемов — это реальность, хотя они возникают реже, чем на введение пенициллинов или цефалоспоринов (правда, и используют карбапенемы реже). Во-вторых, превалируют кожные

формы осложнений — сыпь, крапивница. Однако, пусть редко, но могут развиваться тяжелые реакции, вплоть до анафилактического шока. Наконец, что особенно важно подчеркнуть, у каждого десятого больного, сенсibilизированного к пенициллинам, возникает аллергическая реакция на введение карбапенема, т. е. у 10–11% больных сенсibilизация носит перекрестный характер. Существуют определенные сомнения в том, как расценивать эту информацию. Некоторые авторы допускают возможность применения в такой ситуации карбапенемов, соблюдая, естественно, все меры предосторожности. Другие более требовательны, более осторожны, исключая карбапенемы из арсенала применяемых при лечении сенсibilизированного больного противомикробных лекарственных средств. Автор ранее уже приводил свою позицию; она предполагает исключение бета-лактамов, включая карбапенемы, если в анамнезе была реакция на любой из этих антибиотиков [9]. Основанием послужили наблюдения достаточно тревожных исходов, если это правило не соблюдали. Конечно, в лечебном процессе может возникнуть исключительная, безвыходная ситуация, когда потребность в том или ином антибиотике заставляет перешагнуть через опасность. Но это действительно должно быть обоснованное исключение.

Остальные варианты аллергических реакций на введение карбапенемов (кожный зуд, высыпания, отек Квинке и др.) обычны и не отличаются от осложнений подобного рода в ответ на введение других лекарств.

Среди осложнений, относящихся к группе биологических (побочных), заслуживает внимания псевдомембранозный колит, вызванный *S. difficile*. Это вполне объяснимо шириной противобактериального действия карбапенемов и, в первую очередь, их активностью в отношении облигатных анаэробов, т. е. доминирующей микрофлоры кишечника (бактероидов, зубактерий, бифидобактерий, анаэробных кокков и др.). Осложнение могло бы быть достаточно частым, но его возникновение ограничено внутривенным способом введения карбапенемов и незначительной ролью печени в их выведении с желчью. В результате концентрации карбапенемов в просвете кишечника малы, недостаточны для интенсивного подавления микрофлоры. Тем не менее дисбиоз, в том числе тяжелый (суперинфекция), — это реальность.

Не останавливаясь на широком круге показаний к применению карбапенемов при патологии бактериальной природы, выделим

те из них, в этиологии которых облигатно анаэробные бактерии играют существенную роль. В первую очередь это острые заболевания органов брюшной полости, обычно требующие хирургического вмешательства. Одним из оснований для применения карбапенемов (всех четырех — имипенема, меропенема, эртапенема и дорипенема) является роль при данной патологии *Bacteroides spp.*, *B. fragilis* в первую очередь, анаэробных грамположительных кокков, *Clostridium spp.*, *Eubacterium sp.* и других анаэробных бактерий. Инфекции органов малого таза по той же причине также являются показанием для применения меропенема, имипенема и эртапенема. Многие облигатно анаэробные бактерии в монокультуре и в сочетании с другими микроорганизмами являются возбудителями острых заболеваний кожи и мягких тканей, что служит основанием для рекомендации к использованию карбапенемов (имипенема, меропенема, эртапенема). Естественно, при выборе именно карбапенемов, а не других антибиотиков, обладающих активностью в отношении анаэробов, большое значение имеет чувствительность ко всей группе препаратов как анаэробных бактерий, так и сопутствующей микрофлоры.

Для эмпирической антимикробной терапии карбапенемы не только вполне приемлемы, но и имеют весомые преимущества.

Следует обратить внимание на экономическую сторону вопроса. Карбапенемы — продукт не дешевый. Подсчитано, что эртапенем в ценовом отношении наиболее доступен. Далее идут меропенем, имипенем и пока наиболее дорогой дорипенем. Заметим, что это зарубежные подсчеты, которые со временем меняются. Справедливо подчеркивается, что по широте противобактериального действия карбапенемы способны заменить сочетания антибиотиков, которые часто необходимы при применении других бета-лактамов. Однако очевидно, что всё это вторично. Первый шаг — это оценка чувствительности микроба. А для этого нужно тестирование.

Несколько слов о дальнейшем содержании главы. Речь пойдет об особой группе противомикробных препаратов, единственной или основной мишенью для которых среди анаэробов является один возбудитель заболеваний кишечника — *Clostridium difficile*. Некоторые из них имеют и другие объекты воздействия и среди бактерий, и среди простейших. Но главным образом, а порой

исключительно показанием к их применению является процесс, вызванный *C. difficile*. К тому есть весомые основания. На них и остановимся.

Рифаксимин. Этот антибиотик принадлежит к семейству препаратов этиотропного действия, хорошо известному врачам. Их, если употребить строго научную терминологию, называют ансамицинами, но чаще употребляют термин рифамицины. В этом есть своя логика, поскольку все клинически значимые препараты группы получают путем модификации (химической трансформации) тех или иных рифамицинов. Они — классический образец полусинтетических антибиотиков. Самый известный среди них и широко применяемый, в первую очередь во фтизиатрии, рифампицин. Рифаксимин тоже полусинтетический препарат, получаемый из рифамицина SV. Он сохранил многие свойства, присущие рифамицинам, но есть и отличия, которые позволили считать его приемлемым для лечения анаэробных инфекций, в том числе, и в первую очередь, вызванных *C. difficile*, но не только.

Поскольку данная книга посвящена терапии процессов, вызванных облигатно анаэробными бактериями, естественно, потенциал рифаксими́на рассматривается именно в этой связи. Но на самом деле в клинической практике ему уделяется куда больше внимания как препарату, способному подавлять самые разные кишечные микроорганизмы, не только анаэробы. За 30 лет его применения рифаксимин получил признание как эффективное средство профилактики и лечения болезни путешественников (т. е. эшерихиозов). Это показание к его назначению было сформулировано раньше других и на основании наиболее широкой, достаточно убедительной апробации [61, 115].

Еще один признанный и весьма любопытный повод для назначения рифаксими́на — профилактика и лечение так называемой печеночной энцефалопатии, тяжелого психомоторного заболевания, возникающего у больных с поражением печеночной функции (чаще всего при циррозе печени). Нельзя сказать, что этиопатогенез этой патологии установлен в полной мере, на этот счет есть несколько теорий. Одна из них признаёт ключевую роль токсичных метаболитов, которые образуются в толстом кишечнике в результате жизнедеятельности микробов. Прежде всего это аммиак, а также феноляты, меркаптан и др. Всасываясь, они с кровью попадают в печень, где при полноценной ее функции и инактивируются. Иное дело, если функция печени существенно нарушена. В этом

случае эти вещества легко проникают через гистогематические барьеры мозга, вызывая отек и ишемию отдельных его участков с соответствующими клиническими проявлениями поражения органа. Очевидно, что цепочка имеет началом деятельность продуцентов токсичных веществ, т. е. микробов толстого кишечника. Логично, что, если подавить с помощью антибиотика или функцию микробов, или их жизнеспособность, можно предупредить или ограничить образование аммиака, и других опасных продуктов. Отсюда вероятность достижения с помощью антибиотика лечебного действия, казалось бы, при совершенно нетипичном для его функции заболевании. Но оказалось именно так: в результате печеночная энцефалопатия нашла свое место среди показаний для клинического применения рифаксими́на. На этом же основании его сочли целесообразным при тяжелой патологии печени — как способ ограничить воздействие токсичных микробных метаболитов на гепатоциты.

Закономерно применение рифаксими́на при различных воспалительных заболеваниях кишечника, вызванных чувствительной к нему бактериальной микрофлорой (при симптомах суперинфекции, дивертикулитах, анастомозитах после оперативных пособий и пр.). Но что привлекает внимание: тяжелые процессы в кишечнике, сопровождающиеся лихорадкой и присутствием крови в кале, антибиотиком не лечатся, он в этой клинической ситуации неэффективен. Заметим это обстоятельство, оно важно для понимания механизма действия рифаксими́на.

Естественно, антибиотик нашел применение как средство профилактики воспаления после операций на кишечнике.

Выделяют две особенности рифаксими́на. Он практически не всасывается из кишечника в кровь. В кале находят более 90% антибиотика, введенного через рот. Концентрации рифаксими́на в кишечном содержимом достигают многих сотен и даже тысяч мкг/г. Вполне достаточно, чтобы подавить не только репродукцию, но и жизнеспособность бактерий кишечника. В то же время оказалось, что при введении рифаксими́на человеку значительная часть так называемой нормальной микрофлоры (подчеркнем, бактериальной) сохраняется. Тут явное противоречие: антибиотик широкоспектральный, концентрации его велики, но микрофлора кишечника сохраняется. При этом достигается лечебный эффект, если есть воспаление кишечника, или развитие патологии предупреждается, если рифаксими́н применяют как профилактическое

средство. Этиотропный препарат лечит, не воздействуя на этиологию заболевания? На этот факт обратили внимание и попытались дать объяснение, для чего был проведен ряд исследований. Получены интересные факты о реакции на антибиотик как микробов, так и тканей человека. Выявлено, что рифаксимин, не убивая микробную клетку, влияет на ее метаболизм, снижая вирулентность, способность колонизоваться на слизистой кишечника, проникать внутрь стенки кишки и размножаться в ней. В то же время антибиотик подавляюще действует на ответ самих тканей, клеток кишечника, редуцируя образование медиаторов воспаления, цитокинов. В общепринятом понимании это типичное противовоспалительное действие. Подобное «неспецифическое» действие антибиотиков известно, оно выявлено и у тетрациклинов, и у макролидов. Им объясняют лечебный эффект от введения эритромицина при процессах, вызванных эшерихиями и палочками сине-зеленого гноя. Возможно, и рифаксимин обладает таким потенциалом. Во всяком случае, это объясняет те противоречия, о которых упомянуто выше.

Сказанное имеет прямое отношение к действию антибиотика на облигатно анаэробные бактерии и вызванные ими патологические процессы в кишечнике.

Прежде всего следует отметить чувствительность *in vitro* к рифаксими́ну многих представителей грамположительных и грамотрицательных анаэробов [73, 101]. Это, безусловно, так, если учесть очень большие концентрации антибиотика, которые создаются в кишечнике. Методология, которая позволяет установить критерии чувствительности (резистентности) микроба к антимикробным препаратам, в данной ситуации неприемлема. Впрочем, и самих критериев чувствительности к этому антибиотику пока нет. Их определение — это вопрос будущего. Поэтому к существующей градации анаэробов по чувствительности к рифаксими́ну следует относиться с большой осторожностью. Если принять за основу МПК, измеряемые единичными или даже меньшими количествами мкг, и МПК, насчитывающие сотни и тысячи мкг, то вырисовывается достаточно пестрая картина [14, 73]. Чувствительность бактерий одного рода варьирует в широких пределах. В частности МПК для 50% штаммов *Bacteroides fragilis* не превышают 1 мкг/мл, но среди второй половины они могут достигать 1000 мкг/мл и более. Такие же результаты получены при исследовании чувствительности *B. thetaiotaomicron*. Но среди *B. ovatus*

и *Parabacteroides distasonis* устойчивых штаммов не найдено. Такой же разброс по МПК отмечен при исследовании фузобактерий и грамположительных анаэробных бактерий. В частности противоречивы данные о чувствительности *Clostridium difficile*. По результатам одних исследований, МПК не достигают 1 мкг/мл, по другим наблюдениям, они могут быть более 100 мкг/мл. *C. perfringens* найдена чувствительной к рифаксими́ну. Среди представителей других видов обнаружены высокорезистентные клетки (МПК более 1000 мкг/мл). При всей условности усредненных данных, тем не менее интересен вывод, который сделали авторы, специально посвятившие исследованию чувствительности более полутысячи штаммов облигатных анаэробов, вегетирующих в кишечнике [73]. Они нашли, что для 50 % культур разных видов МПК рифаксими́на составляет усредненно 0,25 мкг/мл (МПК_{50%}), а для 90 % культур уже 256 мкг/мл (МПК_{90%}). Разброс МПК от 0,25 до > 1024 мкг/мл.

Следует отметить, что интерес к рифаксими́ну как к средству лечения анаэробных инфекций в основном ограничен процессами, вызванными только *C. difficile*. Основанием для этого являются чувствительность к антибиотику микроба и отсутствие его сколь-нибудь существенной резорбции из кишечника в кровь, что позволяет создать в кишечной трубке высокие концентрации препарата. Были получены в целом положительные клинические результаты при диарее, вызванной *C. difficile*, легкой и средней тяжести. При тяжелой форме заболевания вывода не сделано в силу недостаточного количества наблюдений [82, 104]. Убедительных данных о каком-либо преимуществе рифаксими́на при сравнении лечебного действия его и других антибиотиков не получено. Более того, есть указания на то, что ванкомицин позволяет быстрее получить лечебный эффект. Но это лишь предварительные данные. Кроме того отмечена возможность после курса рифаксими́на появления клеток *C. difficile*, устойчивых к антибиотику.

К числу положительных свойств рифаксими́на отнесена его способность предупреждать рецидивы колита, вызванного *C. difficile*. Это достаточно частое осложнение после курса терапии ванкомицином или метронидазолом. Показано, что рифаксими́н может существенно ограничить частоту его возникновения [81].

Существует заметное разнообразие тех доз рифаксими́на, которые рекомендуют для лечения и профилактики кишечных заболеваний. Суточная доза, поделенная на 2–3 приема, составляет от 400 до 1200 мг. Существуют лекарственные формы для введения

per os, а также суспензия и мазь. Однако для лечения анаэробных инфекций используют таблетки рифаксими́на.

Поскольку антибиотик проникает в кровяное русло в очень малых количествах, то опасность возникновения тяжелых проявлений его повреждающего действия мала. Однако возможны абдоминальные боли, вздутие живота, тошнота, рвота, а также головная боль, головокружение и некоторые другие осложнения. Непереносимость антибиотиков рифамициновой группы является противопоказанием для назначения рифаксими́на.

Рамопланин. Этот антибиотик сегодня рассматривается как потенциальное лекарственное средство для терапии инфекций, вызванных одним микробом — *Clostridium difficile*. На самом деле спектр действия рамопланина шире и он включает микробы, которые являются серьезной проблемой для современной медицины. Но ситуацию определил комплекс его свойств, о чем далее.

Рамопланин — антибиотик в буквальном смысле этого слова. Он продукт жизнедеятельности выделенного из почвы Индии штамма бактерии рода *Actinoplanes*. То есть это природный антибиотик, продукт биосинтеза. Получен он еще в 80-х гг. прошлого века. Найдено, что это соединение имеет крупную молекулу, представляющую собой макроциклическое кольцо, что есть три варианта этой молекулы, и что структурно он липогликозидипептид [70].

Рамопланин привлек внимание способностью подавлять микроорганизмы, устойчивые к другим антибиотикам. Правда, он активен только в отношении грамположительных бактерий, но среди них стафилококки, включая «метициллинрезистентные», энтерококки, в том числе ванкомицинустойчивые, а также грамположительные облигатно анаэробные бактерии — клостридии (включая *C. difficile*), эубактерии, пропионибактерии, пептострептококки и некоторые другие [70, 101, 128]. На грамотрицательные бактерии и грибы он не действует.

Рамопланин не всасывается из кишечника. Введенный через рот, он практически полностью выводится из организма человека с кишечным содержимым. Однако для рамопланина эта «нулевая биодоступность» является скорее положительным качеством, поскольку он достаточно токсичен, если попадает во внутреннюю среду млекопитающего. Основная его мишень — красная кровь: он вызывает лизис эритроцитов. Поэтому от парентерально вводимой лекарственной формы рамопланина отказались. Препарат

приемлем только для введения *per os* и в виде лекарственных форм для местного применения. Однако до последних на практике дело не дошло, и препарат изучали только при оральном введении.

Рамопланин отнесен к числу бактерицидно действующих антибиотиков, что, безусловно, является положительным свойством [116]. Механизм его действия на микробную клетку оригинален. Так же как другие гликопептиды и бета-лактамы, рамопланин нарушает синтез полноценной микробной стенки. Но делает это не так, как другие антибиотики. Поэтому нет перекрестной устойчивости к нему, другим гликопептидам и бета-лактамам. Отсюда упомянутая выше активность в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков и ванкомицинустойчивых энтерококков. Однако показана возможность, пока очень редкая, устойчивости бактерий, в том числе *Clostridium spp.* к рамопланину [53, 60].

По подавляющим концентрациям (МПК) рамопланин не уступает или даже несколько превосходит ванкомицин, тейкопланин, линезолид [101, 128]. Это касается его действия как на облигатно анаэробные, так и факультативно анаэробные бактерии. Однако и экспериментальные исследования, и клинические испытания подвели к мысли, что реально рамопланин перспективен и интересен как средство лечения патологии кишечника, вызванной *C. difficile*. Две основные предпосылки для этого — чувствительность к нему микроба и отсутствие резорбции антибиотика из кишечника. Весьма ограниченные клинические наблюдения подтверждают, что рамопланин действительно может быть одним из лечебных препаратов при заболеваниях кишечника, вызванных *C. difficile*, в том числе при псевдомембранозном колите. Эти же относительно немногочисленные наблюдения позволяют считать, что при оральном введении антибиотик хорошо переносится больными. Пока апробированные дозы препарата — 250 мг 4 раза или 500 мг 2–3 раза в сутки.

Возможность применения рамопланина путем его парентерального введения сомнительна. Как уже отмечено выше, экспериментальные исследования показали, что он в таком случае небезопасен, вызывает поражения крови, гемолиз прежде всего.

Трудно сказать, как сложится судьба рамопланина. Считается, что он потенциально препарат будущего. Оно у него есть, если учесть, что устойчивость *C. difficile*, да и других грамположительных бактерий к ванкомицину растет. Резистентность *C. difficile* к метронидазолу тоже реальность. В конце концов рамопланин

может оказаться нужным и не только при кишечных инфекциях, но и как препарат местного применения. С учетом полирезистентности бактерий, стафилококков особенно, такая перспектива более чем реальна.

Фидаксомицин. Еще один антибиотик, который рассматривается главным образом как лекарственное средство для профилактики и лечения кишечных инфекций, вызванных *C. difficile*. Среди других препаратов подобного рода (метронидазол и ванкомицин не в счет) он сравнительно хорошо изучен, найден перспективным, сравнимым по эффективности с ванкомицином или даже превосходящим его. Это дало возможность FDA в США одобрить применение лекарственного средства по единственному названному выше показанию.

Фидаксомицин как этиотропный препарат является антибиотиком в строгом понимании этого слова. Это продукт жизнедеятельности почвенного актиномицета из рода *Dactylosporantium*, т. е. его получают биосинтетическим путем как природный антибиотик. Химически он представляет собой 18-членное макроциклическое соединение, не имеющее прямых аналогов среди других антимикробных соединений [71, 202].

У фидаксомицина есть несколько важных в терапевтическом отношении свойств, определивших его перспективность для лечения кишечной патологии, вызванной *C. difficile*. Естественно, первое — высокая чувствительность к нему этого вида клостридий, причем всех биотипов (риботипов). Активность фидаксомицина в отношении штаммов различных риботипов *C. difficile* по МПК не уступала или была выше активности метронидазола и ванкомицина, особенно последнего [57, 91, 194].

Второе, что заслуживает упоминания, — это спектр его противомикробного действия. Фидаксомицин считается узкоспектральным антибиотиком, активным в отношении грамположительной микрофлоры. Но дело в том, что далеко не все грамположительные бактерии к нему чувствительны. Энтерококки, стрептококки, лактобациллы, некоторые виды грамположительных анаэробных кокков полностью или по большей части устойчивы к фидаксомицину. Более того, к антибиотику конститутивно резистентны многие виды клостридий (в отличие от *C. difficile*), в частности *C. ramosum*, *C. innocuum*, *C. hathewayi*, *C. clostridioforme* и некоторые другие. Но чувствительны *C. perfringens*, *C. sordellii*, *C. bifermentans*, *C. sporogenes*. Все грамотрицательные бактерии

семейства кишечных и грибы к нему резистентны. Это говорит о том, что введенный *per os* фидаксомицин пусть частично, не полностью, но сохраняет жизнеспособность многих представителей нормальной микрофлоры кишечника человека. В этом его существенное отличие от метронидазола и ванкомицина, которые далеко не столь избирательны. Опасность дисбиотических изменений менее реальна.

Третья очевидная по значимости весьма положительная характеристика фидаксомицина — его очень низкая биодоступность, он не всасывается из кишечника, не проникает в кровяное русло. Если его и обнаруживают в крови, то в виде следов (в нанокolicествах). Подавляющая масса антибиотика проходит по пищеварительному тракту и уходит с кишечным содержимым. Подобное свойство фидаксомицина обеспечивает его высокую концентрацию в месте вегетации *S. difficile* и в то же время положительно влияет на безопасность антибиотика для человека. Токсичные его количества в крови недостижимы.

Механизм действия фидаксомицина на микробную клетку изучен недостаточно. Известно, что он ингибирует транскрипцию РНК, видимо подавляя активность РНК полимеразы. Поскольку процесс своеобразен, это обеспечивает активность антибиотика в отношении штаммов, резистентных к другим антимикробным препаратам. В частности, установлено, что он подавляет клостридии, резистентные к ванкомицину и метронидазолу.

Как уже подчеркивалось, экспериментальные исследования и клинические испытания фидаксомицина дали положительные результаты. Найдено, что при процессах, вызванных *S. difficile*, он обеспечивает лечебное действие по меньшей мере не хуже, чем другие препараты. Полагают, что антибиотик лучше других предупреждает рецидивы клостридиального колита, более частые при лечении метронидазолом. Однако пока фидаксомицин считается резервным антибиотиком, не более того [54, 71, 150, 176, 228].

Применяют фидаксомицин только *per os* в виде лекарственной формы для орального введения (кишечнорастворимые таблетки) по 200 мг 2 раза в сутки. Частота приема определена по времени его полувыведения с кишечным содержимым, которое составляет около 11–12 часов. При таком дозировании его лечебная эффективность признана достаточной, во всяком случае при поражении кишечника средней тяжести. Число клинических наблюдений при тяжелых процессах, леченых фидаксомицином, пока недостаточно.

Никаких тревожных осложнений, связанных с токсическим действием этого антибиотика, не наблюдали. Однако он аллерген и может вызвать как легкие, так и серьезные (отек Квинке) реакции. Но главное — все исследователи сходятся на том, что пока убежденно об эффективности и переносимости препарата судить рано. Нужны дальнейшие исследования.

Нитазоксанид. Применение этого препарата для лечения анаэробных инфекций следует рассматривать как еще одну попытку решения проблемы кишечной патологии, вызванной *Clostridium difficile* в случае устойчивости возбудителя к основным лечебным препаратам (ванкомицину и метронидазолу). Синтетический препарат нитазоксанид принадлежит к группе тиазOLIDов — соединений, известных своей антипаразитарной активностью. Полученный в 80-х гг. прошлого века, он длительно изучался именно как лекарство для лечения паразитарных заболеваний и гельминтозов. Затем было установлено, что он к тому же обладает противовирусной активностью и подавляет облигатно анаэробные бактерии [21, 73].

Нитазоксанид вводят *per os*. В организме человека молекула препарата гидролизуется до дезацетил-нитазоксанида, который и определяет его биологическую активность. В свою очередь метаболит тоже существует в двух формах: самого дезацетил-нитазоксанида (его в специальной литературе часто помечают как тизоксанид) и соли с глюкуроновой кислотой (глюкуронид-тизоксанида). Это обстоятельство приходится учитывать, потому что фармакокинетика лекарственного средства для обоих соединений часто дается раздельно.

Спектр противомикробного действия нитазоксанида сравнительно широк. Среди простейших к нему чувствительны лямблии, энтамебы, трихомонады, бластоциты и др. Но особое внимание обращено на его активность в отношении криптоспоридий (*Cryptosporidium parvum*), вызывающих заболевания желудочно-кишечного тракта, широко распространенные в регионах с теплым климатом, особенно в воде. Препарат активен в отношении ряда гельминтов, в том числе *Ascarus lumbricoides*. К действию нитазоксанида чувствительны ротавирусы и норовирусы, возбудители кишечных инфекций. Особое внимание уделено потенциальному воздействию на возбудителей гепатита В и С. В витральных исследованиях показана активность препарата в отношении анаэробных и микроаэрофильных бактерий, среди которых *Bacterioides spp.*,

C. difficile и *Helicibacter pylori*. Чувствительность к нитазоксаниду других бактерий (в том числе палочки Коха), о чем заявлялось в некоторых исследованиях, подтверждения не получила. Всё перечисленное — это потенциал, не более того. В клинической практике пока центральное место занимает активность препарата в отношении простейших.

В плане обсуждаемой в данном издании проблемы наибольший интерес представляет перспектива применения нитазоксанида для профилактики и лечения кишечной патологии, вызванной *C. difficile*. Основанием для этого традиционно служат два фактора: чувствительность к нему возбудителя и ограниченная резорбция препарата из кишечника. Сразу же следует, однако, подчеркнуть, что в отличие от ряда других антибиотиков (ванкомицина, фидаксомицина, рифаксимицина) нитазоксанид проникает из кишечника в кровь, создавая в ней по разным исследованиям относительно большие концентрации — от 2 до 10 мкг/мл. По некоторым данным, всасывается около трети препарата; остальное выводится с кишечным содержимым. Последнее обстоятельство обеспечивает высокие концентрации антимикробного средства в кишечнике, достаточные для подавления чувствительной к нему микрофлоры.

В свою очередь и многие облигатно анаэробные бактерии, вегетирующие в кишечнике, могут считаться восприимчивыми к действию нитазоксанида. Специальные исследования показали [73, 101, 152], что МПК для бактериоидов колеблются в пределах от 0,5 до 8 мкг/мл, для фузобактерий — от 0,25 до 8 мкг/мл, для превотелл — от 0,25 до 16 мкг/мл, для клостридий — от 0,25 до 32 мкг/мл. Цифры аналогичного порядка получены и для других родов анаэробов. Только для некоторых штаммов грамположительных палочек МПК превышали 100 мкг/мл.

Наибольшее внимание привлекла чувствительность к нитазоксаниду *C. difficile*. Она оказалась достаточно высокой. МПК, как правило, не достигали 1 мкг/мл [73, 101, 130]. Однако было отмечено, что в кишечном содержимом активность препарата может снижаться (до 32 мкг/мл).

Нитазоксанид достаточно широко применяют как антипротозойное средство. Есть опыт его использования при гельминтозах, а также ограниченный — при патологии печени (гепатитах) и ее осложнениях. При анаэробных инфекциях препарат был изучен и обсуждаем только в случае вызванного *C. difficile* колита [21, 130, 140, 221]. Накоплен относительно небольшой, но достаточно

убедительный опыт его применения как в качестве профилактического, так и лечебного средства. Положительные результаты получены в экспериментальных условиях и клинике. Однако каких-либо заметных преимуществ нитазоксанида перед ванкомицином и метронидазолом не прослежено. Авторы таких исследований правомерно отмечают, что количество наблюдений пока мало, а накопить их при условии преимущественного применения проверенных антибактериальных средств проблематично. Тем не менее нитазоксанид остается препаратом резерва. Есть наблюдение, что он был эффективен в том случае, когда метронидазол оказался неспособен оказать лечебное действие.

Нитазоксанид вводят *per os* два раза в день по 500 мг, детям до 3 лет — по 100 мг два раза в день, до 11–12 лет — по 200 мг дважды в день. В литературе есть указания на возможность применения больших доз без риска проявлений повреждающего действия препарата. Однако пока этот опыт мал, такие дозы не узаконены.

Нитазоксанид рассматривают как препарат с относительно ограниченным повреждающим потенциалом для человека. Тем не менее при его приеме часто возникают боли в животе, тошнота, рвота, расстройства кишечника, а также головные боли (у 3–6% больных). Остальные многочисленные варианты осложнений встречаются у 1% больных и реже (головокружения, беспокойство, субфебрильная лихорадка, отек слюнных желез, пожелтение кожи и слизистых, аллергические реакции и др.). Следует учитывать, что многие больные, с паразитарными заболеваниями особенно, лечились длительно и (или) повторными курсами.

Сегодня нитазоксанид следует рассматривать как возможный, но пока не нашедший своего определенного места препарат для лечения инфекций, вызванных *C. difficile*.

Ридинилазол. Еще один антимикробный препарат, предназначенный главным образом для терапии инфекций, вызванных *C. difficile*. Известен также под шифром SMT 19969. Представляет собой синтетическое производное бензимидазола. Изучен пока ограниченно. Полагают, что он обладает уникальным механизмом действия на *C. difficile*, принципиально отличным от действия других антимикробных препаратов, активных в отношении клостридий. Ридинилазол препятствует репликации ДНК, что в свою очередь проявляется в потере клеткой способности делиться. Образуется нежизнеспособные нитчатые формы микроба.

В основе клинической целесообразности этого антимикробного средства лежат те же свойства, что приведены для нескольких других препаратов (фидаксомицин, нитазоксанид, рамопланин): высокая активность в отношении *C. difficile*, устойчивость к нему большинства других микробов кишечника и ограниченная или отсутствующая резорбция из кишечника после орального введения лекарства. Оптимальный вариант для этиотропной терапии вызванных *C. difficile* расстройств при минимальном подавляющем действии на «нормальную» микрофлору кишечного тракта и лимитированной опасности общетоксического действия.

Подавляющая концентрация ридинилазола для *C. difficile* лежит в пределах десятых долей мкг (0,12–0,25 мкг/мл), что сопоставимо с МПК фидаксомицина и других сходных по назначению препаратов. Но они в 5–15 раз меньше МПК метронидазола и ванкомицина [23, 222]. В то же время к ридинилазолу резистентны бактероиды (МПК > 512 мкг/мл), превотеллы, большая часть штаммов фузобактерий, бифидобактерий, лактобактерий, пептострептококков. Это и явилось основанием считать, что препарат неспособен вызвать дисбиоз кишечника.

Однако в этой связи уместно вспомнить об особенности фармакокинетики ридинилазола. Введенный внутрь в дозе 200 мг он в крови больных или не обнаруживается, или его находят в следовых количествах (в сотых долях мкг). И хотя по мере повторных введений концентрации препарата увеличиваются, его количество в крови остается незначительным. Зато ридинилазол находят в очень больших количествах в кишечном содержимом — до 3000 мкг/г и даже более [222, 223]. Сказанное предполагает несколько важных моментов, имеющих прямое отношение к клинической практике. Совершенно очевидно, что критерии чувствительности бактерий к ридинилазолу, введенному *per os*, не могут быть ориентированы (как это предусмотрено в стандартных условиях) на содержание препарата в крови. Следовательно, утверждение, что иные микроорганизмы (не *C. difficile*) устойчивы к этому лекарственному средству, еще требуют подтверждения «с оглядкой» на его истинные высокие концентрации в просвете кишечника. А это значит, что сохранение «нормальной» микрофлоры, вегетирующей в кишечнике, при введении ридинилазола — факт далеко не обязательный. С другой стороны, отсутствие его резорбции кишечной стенкой позволяет надеяться на то, что проявление его прямого токсического действия окажется маловероятным даже при длительном приеме препарата.

Заслуживают внимания результаты пока немногочисленных исследований бактерицидности ридинилазола [66, 222]. Ни один из наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов для терапии инфекций, вызванных *C. difficile*, не обеспечивает во всех случаях полного выздоровления. Рецидивы — достаточно частое явление при применении и метронидазола, и ванкомицина. В этой связи потенциал летального действия антибиотика на возбудителя весьма важно учитывать для достижения максимального эффекта антимикробной терапии. Ридинилазол, если ориентироваться на пока немногочисленные данные, бактерициден в отношении *C. difficile*. Отмечено, что его летальное действие проявляется в отношении штаммов разных риботипов, в том числе и риботипа 027. Обнаружено, что ридинилазол обладает заметно большей бактерицидностью в отношении *C. difficile*, чем ванкомицин. Активность может быть связана с тем, что ридинилазол оказывает постантибиотическое действие, хотя оно длительно проявляется в отношении не всех штаммов. Продолжительность постантибиотического действия может достигать 20 часов.

Ридинилазол был изучен в эксперименте на животных и прошел две фазы клинических испытаний [222, 223]. В целом результаты оценены как положительные. Препарат вводили волонтерам и больным в широком диапазоне доз от 20 до 2000 мг один раз в день или по 500 мг два раза в сутки. Было отмечено, что ридинилазол хорошо переносим, в том числе и при максимальной дозе, введенной повторно в течение 9 дней. Тяжелых осложнений не наблюдали, а те проявления повреждающего действия, которые можно было связать с приемом лекарственного средства, были умеренными и, что важно, не были дозозависимы. Это делает спорным их возникновение в результате приема препарата. Лабораторное изучение состояния испытуемых не выявило каких-либо нарушений.

Важным элементом в изучении ридинилазола было установление его влияния на так называемую нормальную микрофлору кишечника. В этих исследованиях использовали две дозы — 400 и 1000 мг в сутки, курсом. Испытания показали, что препарат существенно уменьшает количество клостридий, но ограниченно влияет на другие анаэробные бактерии и факультативно анаэробную микрофлору. Это дало основание предположить, что ридинилазол сможет благоприятно влиять на возникновение рецидивов при поражении кишечника, вызванного *C. difficile*.

На момент написания данной работы трудно судить о клинической эффективности ридинилазола. В конечном итоге, главное — это сравнение потенциала нескольких препаратов или уже внедренных в клиническую практику, или пока изучаемых при данной форме клостридиоза. Будет ли ридинилазол лучше метронидазола, ванкомицина, рифаксимины и др. — покажет время. То, что опубликовано, дает только надежду на возможность повышения эффективности лечения кишечной патологии, вызванной *C. difficile*.

Переходя к вопросу о том, каким образом противомикробные препараты применяют при инфекциях, в этиологии которых облигатно анаэробные бактерии играют ту или иную роль, автор считает необходимым подчеркнуть два обстоятельства. То внимание, которое в данном издании уделяется именно антимикробным средствам в комплексном лечении анаэробных заболеваний, определяется исключительно темой книги. Применение антибиотиков ни в коей мере не заменяет хирургического пособия, когда оно показано и осуществимо, не исключает необходимости в том обширном комплексе лечебных мероприятий, которые призваны поддержать жизнеспособность организма больного. Всё это единая цепочка в лечении заболевания. Более того, эффективность антибиотикотерапии во многом определяется тем, как функционируют сердечно-сосудистая система, экскреторные органы, насколько поддерживается водно-солевой баланс и т. д. И конечно, особенно важна доступность патологического очага для проникновения в него антимикробных лекарственных средств, что в значительной степени зависит от оперативного удаления нежизнеспособных тканей, дренирования гнойных полостей и в целом от восстановления кровотока там, где вегетирует возбудитель процесса. Но книга посвящена антибиотикотерапии, и внимание в ней сосредоточено на этой теме. Остальные лечебные мероприятия будут упоминаться постольку, поскольку это необходимо для обсуждения основной темы.

И второе. Авторы публикаций, посвященных анаэробным инфекциям, не всегда используют одни и те же понятия, одни и те же термины. В клинических работах зачастую упоминают названия микробов прошлых лет. В микробиологических — не всегда понятно, о какой патологии идет речь. Особенно это касается септических процессов, когда, например, бактериемия и сепсис оказываются у авторов тождественными. Подобные разночтения заставили внести в отдельные цитируемые тексты некоторые

уточнения, которые ни в коей мере не повлияли на их смысл и носят лишь редакционный характер. В частности, в тексте, посвященном анаэробному сепсису, использована градация патологии, предложенная международным соглашением по сепсису и септическому шоку [186]. В значительной части работ предшествующих лет использованы иные документы, иная градация, иные термины.

Основные принципы антибиотикотерапии анаэробных инфекций не отличаются от тех общих положений, на которых базируется противомикробная терапия в целом (тех, что принято называть положениями А. Флеминга) [9]. Но есть определенные нюансы, с которыми и клиницисту, и микробиологу приходится считаться, которые необходимо учитывать.

Естественно, при выборе антимикробного лекарственного средства врач прежде всего исходит из того, какой микроб является возбудителем заболевания. Это основа преимущественно так называемой эмпирической терапии. Универсальных по спектру противомикробного действия антибиотиков нет, поэтому важно знать или с большой вероятностью предполагать, на какой патоген необходимо воздействовать. Бактероиды группы *B. fragilis*, пропионибактерии, клостридии, особенно *C. difficile*, грамположительные анаэробные кокки, актиномицеты по чувствительности к противомикробным препаратам имеют существенные различия. Заметим, что речь идет о конститутивной (природной) чувствительности.

Другой фактор, который способен существенно повлиять на выбор антибиотика, — вторичная (индуцированная) резистентность анаэробов к антимикробным препаратам. Возникновение устойчивости и распространение резистентных штаммов — процесс неровный, вариабельный, зависимый от многих факторов [84, 97, 142]. Невосприимчивость может возникнуть к каждому препарату, причем у представителей любого рода (вида) анаэробных бактерий. Это явление универсальное. Но она чаще проявляется у бактероидов, у некоторых клостридий, реже у анаэробных кокков. Вторичную резистентность часто находят среди анаэробных бактерий к клиндамицину, цефокситину, тетрациклинам. Но ее редко выявляют к метронидазолу и карбапенемам. Условность существующих данных о частоте вторичной устойчивости анаэробных бактерий к антибиотикам, которые в той или иной мере принято считать «антианаэробными», заключается в том, что ситуация в разных регионах различна, а распространение устойчивых штаммов зависимо от практики применения антимикробных

препаратов, причем не только в медицинских целях, но и в животноводстве. Сказанное, равно как и приведенные выше данные, определяют целесообразность тестирования анаэробных бактерий на чувствительность к антибиотикам. Причем для таких антимикробных препаратов, как клиндамицин, цефокситин, фторхинолоны, тетрациклины, определение чувствительности показано практически в обязательном порядке. Правда, с одной оговоркой, если это технически возможно.

Особенности течения анаэробных процессов, их тяжесть, быстрота развития деструктивных изменений в тканях, органопатология требуют не просто подавления репродукции микроба, но и бактерицидного эффекта. Это один из центральных вопросов антибиотикотерапии тяжелых инфекций. Он обсуждается далее. Отметим только, что его решение диктует необходимость особого подхода к выбору и дозированию антимикробного лекарственного средства, способу его применения и, что необходимо подчеркнуть, лабораторному обеспечению. Оно не должно быть узким, упрощенным. А такой подход слишком часто имеет место в клинической практике при лечении даже тяжелой инфекционной патологии. Роль лабораторной (бактериологической) службы явно недооценивается.

Терапия анаэробных инфекций очень часто носит особенно срочный характер. Существует утверждение, что при ряде патологий, вызванных облигатно анаэробными бактериями, каждый час задержки с началом антибиотикотерапии увеличивает смертность на 10–20%. И хотя эти цифры представляются скорее символическими, в подобном качестве они вполне адекватны. В этой связи можно вспомнить такие заболевания, как газовая гангрена, некротический фасциит, синдром Лемера, гангрена Фурнье, а также анаэробный сепсис, осложненный в конечном итоге септическим шоком. Это всё процессы, при которых смертность превышает 40–50% от числа заболевших. Предупреждающие лечебные мероприятия приобретают особое значение. Профилактика неблагоприятного исхода, своевременное оперативное пособие в сочетании с массивной антибиотикотерапией — в необходимости всего этого ни у кого из исследователей, клиницистов и микробиологов, сомнений нет [39, 62, 69, 209].

Раз речь идет о терапии тяжелого, быстро, зачастую стремительно развивающегося заболевания, нередко с образованием массива нежизнеспособных тканей (а они — непреодолимое препятствие

для лекарственных средств), нарушением кровотока, диссеминацией возбудителя и образованием метастатических очагов, то, несомненно, особая роль принадлежит упомянутой выше эмпирической терапии. При анаэробных процессах она тем более весома, если учесть, что выделение и тестирование на антибиотикочувствительность микроба-возбудителя в силу особых культуральных свойств облигатно анаэробных бактерий — процедура непростая и часто длительная. Поэтому эмпирическая терапия может тоже быть долгой, длиться несколько дней. В свою очередь это означает, что лечащий врач, ставя диагноз, предполагающий в качестве возбудителя анаэробный(-ые) микроорганизм(-ы), должен ориентироваться на тот их круг, который типичен для данной патологии. Такой подход касается и облигатно анаэробных, и факультативно анаэробных бактерий, которые часто действуют в ассоциации [3]. Правда, «аэробы» микробиологи выделяют и тестируют быстрее и легче, а лечащие врачи, ориентируясь на неполные результаты исследований, порой забывают про анаэробы. Хотя их роль в патологии не менее важна. Существенная доля ответственности лежит на микробиологической службе, которая не всегда готова к работе с «капризными» анаэробными бактериями, не использует все методы диагностики (включая предварительные, ускоренные) самого микроба и определения его чувствительности к противомикробным препаратам.

Анализ ряда исследований, выполненных в разные годы (преимущественно в настоящем столетии) позволяет выделить те облигатно анаэробные бактерии (табл. 8), которые наиболее часто являются возбудителями заболеваний человека (в том числе и в ассоциации с факультативно анаэробными бактериями) [39, 40, 41, 72, 129, 192, 320].

Безусловно, этот перечень условен, поскольку у каждого больного «микробный пейзаж» индивидуален. Кроме того, если исключить ограниченный круг патологий, которые, как правило, (но не обязательно) вызваны одним видом возбудителя (газовая гангрена, клостридиальный псевдомембранозный колит, сепсис и некоторые другие), то следует еще раз подчеркнуть роль в происхождении заболеваний факультативно анаэробной микрофлоры. Отсюда потребность для эмпирической терапии в антибиотиках соответствующего спектра действия, как правило, широкого. Но если даже ограничиться перечисленными облигатно анаэробными бактериями, то они сами по себе требуют применения различных

Возбудители анаэробных инфекций

Анаэробный сепсис	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>
	<i>Clostridium spp.</i>	
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
	<i>Fusobacterium sp.</i>	
	<i>Propionibacterium acne</i>	
Анаэробный эндокардит	Анаэробные грамположительные кокки	
	<i>Propionibacterium acnes</i>	
	<i>Bacteroides fragilis</i>	
	<i>Prevotella spp.</i>	<i>P. melaninogenica</i> <i>P. oralis</i>
	<i>Veillonella spp.</i>	
	<i>Clostridium spp.</i>	
Инфекция легких и плевры	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
	<i>Finegoldia magna</i>	
	<i>Prevotella spp.</i>	
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>B. fragilis</i>
	Частые ассоцианты: <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i>	
Абдоминальные поражения (перитонит, абсцессы)	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. ovatus</i>
	<i>Clostridium spp.</i>	<i>C. perfringens</i> <i>C. septicum</i>
	<i>Bilophila wadsworthia</i>	
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
	Частые ассоцианты: <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus viridians</i> (гр.)	
	Заболевания женской половой сферы	<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>		<i>P. bivia</i> <i>P. disiens</i>
Группа <i>B. fragilis</i>		
<i>Clostridium spp.</i>		<i>C. perfringens</i>
Частые ассоцианты: <i>Streptococcus</i> гр. А, В, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Chlamidia spp.</i> , <i>Mycoplasma hominis</i>		
Диабетическая язва		<i>Peptostreptococcus spp.</i>
	<i>Finegoldia magna</i>	
	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>
	<i>Prevotella spp.</i> (пигментообразующие)	

Инфекция кожи и мяг- ких тканей верхних от- делов тела (голова, шея, грудная клетка)	<i>Fusobacterium spp.</i>	<i>F. nucleatum</i>
		<i>F. necrophorum</i>
	<i>Clostridium spp.</i>	
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>P. micros</i>
	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>B. fragilis</i>
		<i>B. thetaiotaomicron</i>
	<i>Finegoldia magna</i>	
	<i>Prevotella spp.</i>	
	Частые ассоцианты: <i>Streptococcus</i> гр. C, D, <i>Spirochetes</i> (при <i>Cancrum oris</i> — т. е. номе, оспаривается)	
Инфекция кожи и мяг- ких тканей нижних от- делов тела (живот, про- межность, нижние ко- нечности)	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	
	<i>Clostridium spp.</i>	
	<i>Porphyromonas spp.</i>	
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
	<i>Fusobacterium spp.</i>	
		Частые ассоцианты: <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i>

антибактериальных препаратов. И это при условии, что ряд анаэробов, чья этиологическая роль неясна, в приведенном перечне не упомянут.

Антибиотикотерапия инфекций, вызванных бактероидами, является непростой задачей по ряду причин. Как уже подчеркивалось выше, эти микроорганизмы принадлежат к числу анаэробов, наиболее устойчивых к антибиотикам. Речь идет и о конститутивной (природной), и о вторичной (индуцированной) резистентности. По общему убеждению, вторичная устойчивость имеет тенденцию к росту, в том числе к тем антимикробным препаратам, которые включены в группу так называемых «антианаэробных». Всё чаще среди них называют клиндамицин, тетрациклины, бета-лактамы и метронидазол [4, 17, 69, 146, 192, 225, 229]. Хотя авторы порой и противоречат друг другу, опасность распространения устойчивых и даже полирезистентных анаэробных бактерий, в первую очередь бактероидов, никто не отрицает. Это мировая тенденция, касающаяся всех патогенных бактерий.

Бактерии рода *Bacteroides* многочисленны, но если иметь в виду их болезнетворность, то особо выделяют группу *B. fragilis*. Эти несколько искусственно выделенные бактерии, которым придается особая роль в этиологии многих заболеваний человека,

тоже неравнозначны ни по вирулентности, ни по распространению среди них индуцированной устойчивости к антибиотикам. Наиболее часто в очагах поражения обнаруживают вид, который дал название группе — *B. fragilis*. Представителей этого вида находят по меньшей мере в половине наблюдений тех заболеваний, возбудителями которых являются бактериоиды. И в этой связи приходится упомянуть еще один фактор, который не может не влиять на выбор противомикробных средств. Велик, даже очень велик круг тех патологических процессов, в возникновении которых ту или иную роль играют бактериоиды. Это могут быть крайне тяжелые заболевания — сепсис, эндокардит, перитонит. Это могут быть поражения легких и плевры, костей и суставов, мочеполового тракта, кожи, мягких тканей и т. д. [39, 45, 72, 190, 192, 225]. Естественно, в каждом случае интенсивность антибиотикотерапии, режим введения, дозирование будут иметь те или иные отличия.

Как и большинство эндогенных инфекций, бактериоиды редко бывают единственным возбудителем заболевания. Они часто являются компонентом ассоциативной микрофлоры пораженных тканей. Индукторами (факторами риска) бактериоидных инфекций часто являются: травма, включая различного рода медицинские пособия; онкопатология; другие патологические процессы, способствующие проникновению микроба в стерильную полость или в ткани (см. гл. 1). В немалой степени возникновению патологии способствуют диабет, иммунодефицит любого происхождения, истощение и т. п. Всё это вместе взятое ставит перед врачом, делающим выбор антимикробного препарата, непростые вопросы. Например, при поражениях органов брюшной полости почти всегда (в 90–98% случаев) бактериоиды встречаются вместе с кишечными палочками, часто с энтерококками и другими представителями микрофлоры кишечника (в том числе анаэробами — клостридиями, превотеллами, анаэробными кокками). Естественно, антимикробная терапия в этом случае должна учитывать все микробы-мишени, что, по общему мнению, непросто. Еще раз целесообразно упомянуть устойчивость к антибиотикам и бактериоидов, и факультативных анаэробов, у которых полирезистентность стала не просто частой, а фактором, который винят в «конце эры антибиотиков».

Рассмотрение практики антибиотикотерапии бактериоидных инфекций рационально, имея в виду тяжелые процессы, вызванные этими микробами. Это целесообразно, поскольку в перечне

использованных разными авторами препаратов порой мелькают те, которые заведомо активны в отношении сопутствующей микрофлоры, но не бактериоидов. Если же иметь в виду последних как возбудителей тяжелых процессов, то список антимикробных средств оказывается заметно скромнее. Он включает в себя широкоспектральные пенициллины в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз, карбапенемы, метронидазол, клиндамицин, цефокситин, хлорамфеникол. Но на что следует обратить особое внимание: по поводу каждого лекарственного соединения декларируется возможность устойчивости к ним бактериоидов и, соответственно, неэффективности. Особенно это касается клиндамицина и цефокситина. Всё чаще стали упоминать метронидазол, хотя пока он считается достаточно активным. Но особенность бактериоидов в том и заключается (в отличие, например, от клостридий или грамположительных анаэробных кокков), что они способны задействовать все известные механизмы защиты от антибиотиков и использовать их в зависимости от того, какой препарат используют [84, 85, 142]. Процесс этот пока небыстрый, но он идет, и с ним приходится считаться: ведь это цепная реакция, которая может привести к взрыву (как это происходит сегодня с бактериями семейства кишечных).

Приведенный выше перечень антимикробных препаратов скромен и не очень перспективен. Лечение тяжелых инфекций лекарственными средствами этиотропного действия помимо чувствительности к ним возбудителя предполагает возможность достижения бактерицидного действия, необходимость создания в очаге поражения больших концентраций антибиотика, а это в свою очередь зависимо от дозирования, т. е. введения препарата в значительных, но допустимых дозах. К этому надо добавить необходимость в низком повреждающем потенциале антибиотика и его совместимости с другими противомикробными средствами.

Уже отмечена ограниченная перспектива применения клиндамицина и цефокситина. Метронидазол, хлорамфеникол и карбапенемы в связи с их прямым токсическим действием лимитированы в дозировании. Сочетания пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз, как и все пенициллины, обладают заметным аллергическим действием. Кроме того, как об этом упоминалось выше, чувствительность к ним бактериоидов, особенно к ампициллину с сульбактамом, тоже меняется в худшую сторону. Явно недостаточно исследовано сочетанное действие антибиотиков на бактериоиды.

Добавим к этому необходимость воздействия на сопутствующую микрофлору.

Анализируя ряд сообщений, в том числе обзорного плана, в которых затрагивались результаты изучения эффективности антибиотиков при заболеваниях бактериальной природы, можно отметить несколько моментов [62, 95, 121, 132, 179, 189, 229]. Естественно, все авторы считают антибиотикотерапию необходимой, причем раннюю и интенсивную. Закономерно и то, что, опираясь на данные об ограниченной чувствительности бактериоидов к антибиотикам, авторы считают перспективными узкий круг антимикробных лекарственных средств, перечисленных выше. С осторожностью упоминают также некоторые фторхинолоны последнего поколения (преимущественно моксифлоксацин) и линезолид. Каждый из антибиотиков в той или иной мере, с оговорками заслужил у исследователей положительную оценку. Но что обращает на себя внимание, что определяет ограниченность практической ценности представленной информации? Бактериологическая часть этих исследований (и индивидуальных, и обзорных) и микробиологическая эффективность препаратов представлены по меньшей мере скудно. Объяснить сложившуюся ситуацию можно — облигатные анаэробы, бактериоиды особенно, неудобный объект для микробиологического изучения, тем более в динамике, повторно. Но этот фактор сыграл свою негативную роль в определении базовых критериев терапии бактериальных инфекций, сравнительной эффективности тех или иных препаратов. Неопределенность остается. Существующая практика непрямого назначения метронидазола как предпочтительного препарата для профилактики и лечения анаэробных инфекций бактериальной природы в первую очередь, подвергается сомнению [132]. И это во многом следствие ограниченных бактериологических данных. Несмотря на категоричность некоторых справочных изданий, убедительного ответа на вопрос, какой из антибиотиков можно назвать доминирующим, какой (какие) — второго ряда, пока нет. Столь же скудным остается лабораторное обоснование сочетанного применения антибиотиков при бактериальных инфекциях. И в этом случае каждый исследователь утверждает свой выбор, исходя из личного взгляда на совместимость антимикробных препаратов. Эта большая проблема еще ждет своего клинико-лабораторного обоснования и решения.

Существующая практика терапии тяжелых форм патологий, вызванных анаэробными бактериями, бактериоидами в первую

очередь, побуждает остановиться на некоторых из тех критериев, которые определяют выбор препаратов. Насколько они полноценны, какие вопросы вправе ставить клиника перед лабораторной службой и какую информацию бактериологи должны давать лечащим врачам, когда речь идет об анаэробном сепсисе, эндокардите и иных тяжелых, смертельно опасных заболеваниях. Приходится констатировать, что очевидные сложности бактериологического тестирования облигатных анаэробов порождают определенные упрощения, мало приемлемые, когда речь идет о спасении жизни больного.

Есть особая задача, которую в первую очередь необходимо решить при антибиотикотерапии тяжелого анаэробного процесса (и не только), например сепсиса. Антибиотикотерапия, как известно, предназначена для подавления микроба. Но о каком «подавлении» идет речь? При лечении большей части больных с использованием противомикробных препаратов лечащий врач обычно не задает себе вопроса, что в конечном итоге произойдет с микробом, возбудителем заболевания: перестанет он размножаться (т. е. будет достигнуто так называемое бактериостатическое действие) или погибнет (т. е. проявится бактерицидное, летальное действие). В конечном итоге при благополучном течении инфекции всегда наступает элиминация возбудителя, чаще всего в связи с его гибелью. Происходит это потому, что антимикробный препарат, как правило, работает «рука об руку» с защитными системами макроорганизма, они синергисты. И неважно, кто обеспечивает прекращение репродукции микроба, а кто приводит к его гибели. В лечении подавляющего числа больных они вместе добиваются очищения организма больного от патогена. Так бывает чаще всего, но не всегда. Сепсис, иная тяжелая патология — это процесс, при котором эндогенные механизмы защиты больного дефектны, недостаточны [105, 214]. В большей или меньшей степени, но это бывает практически всегда. Подчеркнем только, что речь идет не о бактериемии, с которой в большинстве случаев организм справляется и без антибиотиков, а о септическом процессе. И сепсис, который принято обозначать как SIRS (синдром системного воспалительного ответа), и тем более тот, который называют тяжелым, — всегда сопровождает недостаточность иммунной системы человека в широком понимании этого слова. Речь может идти только о степени ее дефектности. Но раз так, то антимикробная терапия, ориентированная на бактериостатический эффект (а это повседневная практика),

может оказаться ущербной. Вспомним, что, опираясь на стандартный лабораторный показатель — микроб (возбудитель заболевания) чувствителен к антибиотику, врач исходит из того, что с введением данного препарата будет обеспечено подавление репродукции микроба. Будет ли микроб при этом убит, остается вне полученной информации: может быть, да, а может быть, нет. А в зависимости от чувствительности микроба, свойств самого антибиотика, его дозы и способа введения в организм больного отрицательный ответ весьма и весьма вероятен. При сепсисе, любом септическом процессе он недопустим. Пережив антибиотическую атаку, сохранив свои патогенные свойства (что обычно и происходит), микроб приводит процесс или к обострению или к рецидиву. Поэтому при сепсисе главное — это не стандартная чувствительность возбудителя к антибиотику, а его чувствительность к летальному (бактерицидному) действию препарата. Антибиотикотерапия при тяжелой инфекции должна обеспечить гибель микроба. Такова центральная задача противомикробного лечения подобной патологии.

В мировой практике это хорошо понимают. Но когда речь идет об анаэробных процессах, о бактерицидности говорится вскользь как о желательности применения препаратов, обладающих подобным действием. Что верно, но недостаточно.

Достижение летального эффекта — проблема многосторонняя. Оно базируется на выполнении ряда требований, включающих в свою орбиту деятельность и лабораторной службы, и лечащих врачей. Понятие «бактерицидные антибиотики» верно в той мере, в какой препарат способен быть таковым в стандартных условиях. На практике это далеко не всегда так: и так называемый «бактерицидный» антибиотик может не быть таковым (или даже просто неактивным), и «бактериостатик» может оказаться способным подавить не только репродукцию, но и жизнеспособность микроба-возбудителя. В конечном итоге главное — это соотношение двух показателей: восприимчивости микробной клетки и популяции в целом к действию противомикробного препарата, и содержания этого антибиотика там, где эта клетка и эта популяция вегетируют. В лабораторных условиях, образно говоря, среда обитания — пробирка, в клинических — пораженная ткань, а при сепсисе — кровь больного (или и то и другое). Но если самостоятельно фигурируют два понятия — бактериостатическое и бактерицидное действие, значит, должны быть и их критерии. Они есть. Существуют минимальная подавляющая концентрация антибиотика (МПК) и его же

минимальная бактерицидная концентрация (МБК). Соответственно, предложены методики определения и МПК, и МБК. А вот дальше практика очень и очень различается. МПК, характеризующую подавление репродукции микроба, прямо или косвенно оценивают часто. Можно сказать, повседневно. Реже прямо определяют МПК, несравненно чаще суррогат МПК — размер зоны подавления роста микроба диск-диффузионным методом. Последнее при сепсисе, при тяжелой патологии следует скорее рассматривать как фактор негативный. МПК дает значительно большую информацию для врача, а главное — вероятность ошибки уменьшается по меньшей мере на 10–20% (судя по ряду исследований, и в большей степени). А вот что оценивается очень редко, это чувствительность возбудителя к бактерицидному действию антибиотика, МБК. Получается, что летально (бактерицидно) действующий препарат выбирается по случайному признаку. А они, эти «случайные признаки», очень относительны. И это при заболеваниях, которые трудно лечатся, и смертность при которых может достигать 50% и более.

У лечащего врача есть две реальные возможности добиться бактерицидного действия применяемых препаратов на возбудителя сепсиса и других тяжелых заболеваний. В данном случае будем говорить только о первой патологии с акцентом на вегетацию микроба в крови (что справедливо лишь частично). Первый — обеспечение высоких концентраций препарата(-ов) в кровяном русле, достаточных для оказания летального действия на возбудитель. Наиболее очевидная возможность — применение антибиотика в необходимой дозе. Часто это очень большая доза. Ориентиром является МБК, с большой натяжкой это может быть МПК. МБК — показатель вполне доступный методически для любой микробиологической службы клинического учреждения. Другой важный критерий для обеспечения бактерицидного действия антибиотика — его концентрация в крови. Сопоставление МБК и содержания препарата в месте вегетации возбудителя (в данном случае в крови) — очевидный ориентир адекватности выбранной дозы антибиотика поставленной задаче. На практике концентрации антибиотика в биосубстратах определяют редко, в основном или для научных целей, или для обеспечения безопасности антибиотикотерапии при применении антимикробных препаратов с высоким повреждающим потенциалом для больного. Об этом приходится только сожалеть, тем более что микробиологический метод изучения содержания антибиотиков в крови (и не только) недорог,

доступен, не требует серьезных трудозатрат. Но, разумеется, предполагает определенный уровень подготовки микробиолога.

Однако фармакокинетика любого антибиотика известна, она часто представлена в виде усредненных данных даже в инструкциях для клинического применения антимикробного лекарственного средства. Они могут использоваться как ориентировочные для сравнения с МБК (или хотя бы с МПК).

Есть антибиотики, которые в силу ограниченного прямого токсического действия (они упоминаются автором как антибиотики широкого дозирования [9]) дают возможность вводить их больному в больших количествах (мегадозах) и тем самым создавать необходимые концентрации препарата в крови. Их немного — это только пенициллины: бензилпенициллин, ампициллин, карбенициллин, пиперациллин и некоторые другие, а также их сочетания с ингибиторами бета-лактамаз. Вопросы дозирования неоднократно обсуждаются в этой книге. Упомянем только, что бензилпенициллин при тяжелых процессах, вызванных клостридиями (*C. perfringens*, *C. septicum* и некоторыми другими), фузобактериями, грамположительными анаэробными кокками, применяют в суточной дозе 300 000 ЕД / кг веса больного и это не предел. При бактериоидных инфекциях в мегадозах используют пиперациллин или, что лучше, его сочетание с тазобактамом. Расчет очевиден: при внутривенном введении пиперациллина в разовой дозе 6,0 г его концентрация в крови превышает 500 мкг/мл, сохраняясь в течение 3–4 часов в количествах от 15 до 50 мкг/мл [9].

В этом отношении куда сложнее подобрать дозу тех антибиотиков, для которых в силу их токсичности (прямого токсического действия) существует предельно допустимая концентрация в крови. При ее превышении возникает опасность возникновения осложнений. Таких антимикробных препаратов большинство. Среди них метронидазол, клиндамицин, фторхинолоны и др. Возможность создания бактерицидных концентраций этих антибиотиков ограничена. Да и пенициллины далеко не всегда «палочка-выручалочка»: они самый частый аллерген среди антибиотиков, к ним возможна устойчивость, их фармакокинетика не самая благоприятная.

В этой связи следует назвать второй вариант антибиотикотерапии, который может оказаться перспективным для достижения бактерицидного действия — сочетанное применение антибиотиков. Эта тема дискутируется многие десятилетия, противоречивы

взгляды и сегодня. Но при терапии тяжелых инфекций все-таки куда убедительнее звучат доводы сторонников антибиотических сочетаний [9, 173, 199, 200].

Проблема сочетанного применения антибиотиков многогранна. Она позволяет решать такие непростые вопросы, как повышение эффективности антибиотикотерапии (в том числе путем достижения бактерицидного действия), обеспечение необходимого спектра действия при смешанной (ассоциативной) микрофлоре очага поражения и при проведении эмпирической терапии, предупреждение развития резистентности микроба-возбудителя. Более того, сегодня ставится вопрос об использовании сочетаний антибиотиков для преодоления резистентности (не только для профилактики устойчивости), для так называемой ее реверсии [28].

Несмотря на упомянутую выше противоречивость суждений, сочетанная антибиотикотерапия тяжелого анаэробного процесса представляется в целом ряде ситуаций целесообразной, показанной. Первое из показаний уже названо — достижение синергидного действия двух антибиотиков, что позволит получить бактерицидный эффект, очищение тканей от жизнеспособных клеток возбудителя. Такое действие возможно, оно доказано. Более того, такой эффект может быть предсказан на основании лабораторных исследований [10].

Анаэробная инфекция на самом деле часто является смешанной. Obligатно анаэробные бактерии присутствуют в ассоциации с факультативными анаэробами, что способствует и развитию заболевания, и его тяжести. Ситуация, при которой для подавления каждого из микробов требуется отдельный антибиотик, весьма вероятна. Но эти препараты не должны быть антагонистами, они не должны быть конкурентны по действию на того и другого возбудителя. Это еще одно условие, соблюдение которого необходимо для сочетанного применения антибиотиков при анаэробной патологии.

То, что изложено в последнем абзаце, в еще большей степени диктует важность комплексной антибиотикотерапии в тех случаях, когда микроб(-ы) неизвестен(-ы). То есть речь идет о ситуации, когда требуется так называемая эмпирическая антибиотикотерапия. Это в клинике очень частая ситуация. И она является третьим показанием для сочетанного применения антибиотиков, особенно при генерализованном анаэробном процессе (так же как и для его профилактики).

Массовая, длительная, повторная антибиотикотерапия септических процессов ведет к мутациям и селекции устойчивых к применяемому антибиотику клеток возбудителя. Сочетанная терапия способна ограничить или даже остановить этот процесс.

Однако в плане обсуждаемой темы главное — это обеспечение летального действия на микроб. Два антибиотика способны выполнить эту задачу более эффективно, чем монопрепарат. Но при этом должны быть соблюдены несколько условий. Первое и очень важное — микроб должен быть чувствителен к обоим взятым вместе препаратам. Чем меньше их МПК, тем вероятнее потенцированный эффект, в том числе в форме бактерицидного действия. Антибиотики не должны быть конкурентны. «Конкурентноспособность» во многом определяется чувствительностью клеток к препаратам, теми же МПК. Однако необходимо учитывать и то, что в тенденции тетрациклины, макролиды, линкозамиды чаще, чем бета-лактамы и фторхинолоны, имеют существенный разрыв между МПК и МБК. Еще одно важное условие: потенцированный эффект проявляется, если концентрации двух антибиотиков в крови параллельны, особенно наибольшие. Фармакокинетика двух соединений должна быть схожей, хотя бы какой-то промежуток времени. Идеала добиться практически невозможно, но с учетом способа и времени введения двух препаратов больному в значительной степени эта задача решаема. Наконец, следует в полной мере использовать потенциал лабораторной службы. Ее роль в выборе антибиотической пары велика. Она способна выявить наиболее активные препараты, исключив при этом те, к которым микроб устойчив или малочувствителен. Микробиолог способен на основе специального исследования предсказать возможность конкурентного действия или, наоборот, выявить перспективу потенцированного эффекта.

Методы подобного тестирования традиционны для микробиологической службы, они несложны, однако требуют определенных трудозатрат и подготовленных кадров. В частности среди этих методов имеется и такой, который целенаправленно позволяет оценить возможность именно бактерицидного действия двух антибиотиков на микроб.

Автор менее всего склонен идеализировать или преувеличивать потенциал лабораторной службы. Более того, вызывает тревогу, что ее развитие в области обеспечения противомикробной терапии всё в большей степени носит научный, а не прикладной

характер. Последнее явно отстаёт. Но в то же время невозможно отрицать тот факт, что лабораторные (микробиологические) данные — это единственные объективные критерии, на которые лечащий врач может опираться при назначении антибиотиков. Других просто нет. А вот насколько практика использует эти данные, как лабораторная служба обеспечивает ими клинику, каков запрос самой клиники на полную и качественную информацию — всё это вопросы, ответы на которые далеко не всегда внушают оптимизм.

Эффективность антибиотиков при клостридиозах определяется целым рядом взаимосвязанных причин. Спонтанные процессы — редкость. Газовая гангрена в 80–90% случаев является следствием травмы. Раннее оперативное пособие и профилактическое введение антибиотиков во многом решают проблему возникновения самого заболевания [38, 198]. Это очевидный шаг вперед в эпоху антибиотикотерапии. Значительно менее очевиден эффект от применения антибиотиков при развившемся процессе. Обширные деструктивные изменения в тканях, нарушение кровотока ограничивают действие противомикробных препаратов. Только радикальное оперативное пособие, удаление нежизнеспособных тканей (если оно осуществимо) способно дать возможность антибиотикам проявить их активность. Естественно, чем обширнее поражение, тем менее эффективна противомикробная терапия. Тем не менее своевременная хирургическая обработка места поражения в сочетании с массивной антибиотикотерапией радикально изменили саму возможность развития газовой гангрены и исход уже возникшего заболевания [38, 113, 145]. Смертность снизилась в 10–20 раз по сравнению с доантибиотической эрой.

Значительно менее результативно применение антибиотиков при газовой гангрене, возникшей как следствие онкологической патологии, так называемого «криминального» аборта, диабетического поражения тканей и, что закономерно, при генерализации процесса с образованием метастатических очагов инфекции. Смертность в подобных случаях достигает 50–80%, несмотря на проводимую антибиотикотерапию в сочетании со всеми другими лечебными пособиями. Этиология газовой гангрены, возникшей в результате травмы, обычно определяется *Clostridium perfringens*, значительно реже клостридиями иных видов. Возникновение процессов, явившихся результатом иных патологий, названных выше, в том числе так называемая «спонтанная» газовая гангрена, часто связано не только с *C. perfringens*, но и *C. septicum*,

C. novyi, *C. sordellii* [76, 145, 198]. Как уже отмечено, такая патология трудно поддается терапии и часто приводит к смертельному исходу. В этой связи возникает вопрос: является ли существенным различие в чувствительности к антибиотикам тех видов клостридий, которые считаются возбудителями газовой гангрены. По формальным признакам (т. е. по данным, полученным в лабораторных условиях) разница несущественна (табл. 9). На самом деле всё не так просто. Эксперименты на животных (выполнены автором во второй половине прошлого века, данные тогда же опубликованы), показали, что процессы, вызванные *C. novyi* (*C. oedematiens*) и *C. histolyticum* менее поддаются терапии антибиотиками, чем те, возникновение которых определяется *C. perfringens*.

Методология определения чувствительности к антибиотикам *C. novyi* не является оптимальной, что определяется культуральными особенностями этого микроба. Но это не всё. Не случайно критерии чувствительности клостридий к антибиотикам, предложенные EUCAST (2016 г.), предельно лимитированы (они приведены только для некоторых пенициллинов, карбапенемов, хлорамфеникола, клиндамицина и метронидазола). При этом критерии идентичны не только для разных видов клостридий, но и большого числа иных грамположительных анаэробных бактерий (актиномицетов, бифидобактерий и пр.). Подобный подход по меньшей мере дискуссионен. Он свидетельствует об ограниченной информативности подобных данных, их условности.

Рассуждение выше приведено не только для того, чтобы обратить внимание на необходимость в данном случае осторожного отношения к результатам лабораторных исследований, но в большей степени с целью обоснования особого подхода к дозированию антибиотиков при клостридиозах. Это еще один аргумент в пользу применения при данной патологии тех антимикробных препаратов, которые можно назначать в больших дозах. То есть речь идет о необходимости создания в пораженных тканях максимально возможных концентраций антибиотиков. Подобный подход не раз упоминается в этом издании, поскольку его соблюдение диктует сам патогенез, само развитие анаэробных инфекций, особенно газовой гангрены. Барьер из деструктивных масс, нарушение кровотока в месте поражения, необходимость достижения летального (бактерицидного) эффекта, особая динамика развития анаэробной инфекции, фармакокинетические и фармакологические свойства так называемых противанаэробных препаратов — все они

Чувствительность патогенных клостридий к наиболее часто применяемым antimicrobial лекарственным средствам [8, 38, 41, 42, 77, 198]*

Антимикробный препарат	Клостридии							Примечания
	<i>C. perfringens</i>	<i>C. septi-cum</i>	<i>C. sordelli</i>	<i>C. novyi</i>	<i>C. bifermians</i>	<i>C. ramosum</i>	<i>C. clostridioforme</i>	
Бензилпенициллин	++	++	++	++	++	+	+	Основной антибиотик при лечении газовой гангрены (в мегадозах)
Ампициллин	++	++	++	++	++	+	+	
Пиперациллин	++	++	++	++	++	+	+	
Ампициллин, пиперациллин с ингибиторами бета-лактамаз	++	++	++	++	++	++	++	
Цефокситин	++	++	+	+	++	+	+	
Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем)	++	++	++	++	++	+	++	
Клиндамицин	+	+	+	+	+	+	+	
Метронидазол	+	++	н	++	++	+	++	
Рифампицин	++	++	++	++	н	-	+	
Линезолид	н(+)	н(+)	н	н	++	-	+	Некоторые авторы считают антибиотик активным
Ванкомицин	+	+	+	+	+	+	+	
Хлорамфеникол	++	++	+	++	++	+	+	Применение ограничено токсичностью антибиотика
Тигециклин	++	++	н	н	++	++	н	
Тетрациклины	+	+	+	+	+	-	+	
Моксифлоксацин	+	+	н	н	+	н	+	
Макролиды	-	-	-	-	-	-	-	<i>In vitro</i> могут быть активны (но не <i>in vivo</i>)
Аминогликозиды (гентамицин и др.)	-	-	-	-	-	-	-	

Учены конститутивная и индуцированная резистентность.
 ++ — микроб чувствителен; антибиотик целесообразен для применения;
 + — возможна вторичная устойчивость; антибиотик целесообразен для клинического применения по результатам определения чувствительности;
 - — микроб устойчив к антибиотику; н — чувствительность изучена недостаточно

вместе взятые диктуют необходимость достижения и поддержания в патологическом очаге максимально возможных концентраций антимикробных препаратов. Чувствительность клостридий к пенициллинам, в первую очередь к бензилпенициллину, а также к ампициллину, пиперациллину, их сочетаниям с ингибиторами бета-лактамаз дают такую возможность. Зато она практически отсутствует применительно к клиндамицину, метронидазолу, хлорамфениколу, карбапенемам.

Традиционно в качестве базового антибиотика для профилактики и лечения газовой гангрены называют бензилпенициллин. Для этого есть несколько существенных причин. Начать надо с того, что *Clostridium perfringens*, а это по меньшей мере 80 % всех случаев газовой гангрены, по сути не бывает резистентной к этому антибиотику. Отдельные упоминания о невосприимчивости микроба к его действию — скорее результат ошибки в тестировании чувствительности возбудителя, чем исключение из правил. Зато достаточно высокая чувствительность *C. perfringens* к действию бензилпенициллина сомнений не вызывает. МПК антибиотика для микроба в сотни раз меньше тех его концентраций, которые достижимы в организме человека. Второе важное обстоятельство — низкая токсичность (прямое токсическое действие) антибиотика. Как известно, единственная реальная мишень органотропного действия бензилпенициллина — ЦНС, кора головного мозга. Но она надежно защищена гематоэнцефалическим барьером (правда, только в том случае, если он не поврежден). Поэтому вероятность поражения ткани-мишени мала, даже если дозы препарата велики. И это еще одно качество бензилпенициллина, на которое обращено особое внимание — возможность назначения бензилпенициллина в мегадозах. Однако вопрос, что называть мегадозой, является предметом некоторых разночтений [8, 38, 51]. В работах последних лет чаще называют цифру 20 млн ЕД в сутки для взрослого человека. Однако предлагают и большие дозы — 30–40 млн ЕД в сутки. В дискуссии сторонники «меньшей» мегадозы исходят из двух основных положений. Первое — не передозировать (не вызвать возбуждение коры головного мозга). Второе, — полагают, что по мере увеличения дозы антибиотика, его концентрация в тканях перестает расти (почки элиминируют избыток).

Авторская позиция, основанная на экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях (введения больному больших доз бензилпенициллина и других пенициллинов при разных

патологиях), позволяет считать мегадозы антибиотика, большие чем 20 млн ЕД сутки, целесообразными, если патология диктует необходимость создания в тканях максимально возможных концентраций.

К негативным качествам бензилпенициллина как средства терапии клостридиозов, газовой гангрены в первую очередь, следует отнести его высокий потенциал как аллергена и узкий спектр противомикробного действия. В отличие от прямого токсического (органотропного) действия, проявления которого у бензилпенициллина возможны только при особых обстоятельствах, сенсibilизация к нему человека получила широкое распространение, а осложнения аллергенной природы при его введении больному могут носить экстремальный характер (шок). Этот ограничительный фактор приходится признать как данность, поскольку все рекомендации по преодолению аллергенного статуса или сомнительны по эффективности, или вообще при острой патологии неприемлемы. Иное дело решение проблемы узкого спектра действия бензилпенициллина. Газовая гангрена — обычно моноэтиологическое заболевание. Однако признается, что приблизительно в 20% наблюдений возможна ассоциация бактерий. В качестве второго или даже третьего микроба могут быть другие анаэробные бактерии, эшерихии, иные виды семейства кишечных, стафилококки, цепочковые кокки и др. [238].

Что же рекомендуют в том или другом случае? Если известно, что больной не переносит пенициллины, то это исключает возможность применения бета-лактамов, имеющих в своей структуре тиазолидиновое или дигидротиазинового кольца (пенициллины, цефалоспорины). Хотя перекрестная сенсibilизация к ним относительно редка, возникновение наиболее опасных осложнений аллергенной природы реально. Менее очевидна подобная перспектива применительно к карбапенемам. Но и они бета-лактамиды. Осложнения не исключаются (этот вопрос обсуждается выше). В качестве замены предлагают метронидазол, клиндамицин, тетрациклины, хлорамфеникол [198, 199]. Все они активны, но в силу их повреждающего потенциала не могут быть применены в больших дозах. Другая проблема, связанная с бензилпенициллином, — узость спектра его противомикробного действия. Она решается применением иных пенициллинов — ампициллина, пиперациллина. Они активны и в отношении клостридий, и многих факультативно анаэробных бактерий. Поскольку последние (эшерихии,

стафилококки и др.) часто образуют бета-лактамазы, предпочтительнее отдается сочетаниям пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз (ампициллин — сульбактам, пиперациллин — тазобактам). Их парентеральное введение (внутривенное) и возможность применения в больших дозах рассматриваются как существенное преимущество при терапии анаэробных инфекций, вызванных смешанной микрофлорой.

Сочетанная антибиотикотерапия, применение двух (или даже трех) антибиотиков, совместимых по их противомикробному действию и переносимости больным человеком, рассматриваются, с одной стороны, как еще одна возможность заместить пенициллинотерапию, а с другой — воздействовать на смешанную микрофлору. Правда, устоявшихся рекомендаций по выбору антибиотических пар для лечения клостридиозов нет. Рекомендуют в частности бета-лактамы с аминогликозидами в расчете на то, что последние (гентамицин, тобрамицин) будут воздействовать на сопутствующую факультативно анаэробную микрофлору, но не на анаэробы, которые к ним природно устойчивы. Еще одно предложение — сочетать бензилпенициллин с клиндамицином — представляется достаточно спорным. Синергизм, т. е. потенцированное действие двух антибиотиков на анаэробные бактерии, доказан явно слабо, а вот возможность их антагонизма или в лучшем случае индифферентного действия, представляется более чем реальной. Таковы варианты механизма их воздействия на микробы. Кроме того, клиндамицин по активности в отношении факультативно анаэробной микрофлоры узкоспектрален, практически выпадает всё семейство энтеробактерий и так называемые неферментирующие бактерии, т. е. те микроорганизмы, которые часто сопутствуют анаэробам. Широкое распространение получили сочетания антибиотиков разных групп с метронидазолом. Однако в спектр действия этого препарата не входят бактерии, кроме анаэробных. Есть рекомендация сочетать метронидазол с клиндамицином, однако по упомянутым выше причинам оно целесообразно для воздействия только на анаэробную микрофлору.

Отсутствие микробиологических данных, тяжесть патологии, явная ограниченность научно обоснованной информации о сочетании действия антибиотиков на облигатно анаэробные бактерии (клостридии в том числе) заставило практикующих врачей использовать самые различные, порой спорные комбинации противомикробных средств [131, 161, 170, 226]. Даже работы, претендующие

на статус всеобъемлющих методических документов, в этом вопросе выглядят достаточно неопределенными. А вопрос в высокой степени заслуживает изучения. Регламентация была бы весьма полезна.

В разделе, посвященном антибиотикотерапии клостридиозов, нельзя не вспомнить повторно еще одного представителя рода клостридий — *Clostridium difficile*. Микроб по своим культуральным и некоторым генетическим характеристикам отнесен к клостридиям (в этом отношении спорить со специалистами не приходится — им виднее). Но что касается чувствительности данного вида к антибиотикам, то этот микроб особый. Он существенно отличается от других представителей рода, поскольку конститутивно резистентен ко многим антимикробным препаратам, к которым чувствительны другие виды болезнетворных клостридий (*C. perfringens*, *C. septicum* и др.). И это, что естественно, определило существенные отличия в антибиотикотерапии процессов, вызванных теми и другими представителями рода.

Выше уже были приведены особенности той патологии, которую вызывает *C. difficile*, и данные о чувствительности микроба к антибиотикам. Подчеркнуто, что для терапии кишечных расстройств, этиологию которых определяют именно эти бактерии, предложен достаточно большой перечень этиотропных лекарственных средств. Их можно условно разделить на три группы. Два препарата занимают верхнюю строчку в иерархии — это метронидазол и ванкомицин [6, 50, 82, 141, 204, 228, 240]. Их эффективность не оспаривается. Они базовые при всех вариантах кишечных расстройств, вызванных *C. difficile*. Дискуссия ведется только в рамках показаний для выбора того или другого (о чем далее). Значительна группа соединений, которые рассматриваются как перспективные для терапии диареи, в том числе ее тяжелых форм, включая псевдомембранозный колит. Это рифаксимин, рамоланин, фидаксомицин, нитазоксанид, ридинилазол. Целесообразность применения этих лекарственных средств определяется двумя основными характеристиками — к ним *C. difficile* чувствительна, и они не всасываются (или ограниченно проникают) из кишечника в кровь. С одной стороны, создаются высокие концентрации препаратов в просвете кишечника, с другой — опасность их повреждающего действия на больного ограничена. Перечисленные лекарственные средства находятся на разных стадиях изучения. Их эффективность не оспаривается, но накопление клинических

данных пока не завершено (так же как и нет окончательного формального решения судьбы каждого из них) [26, 82, 221, 228]. Кроме того, на самых начальных этапах оценки перспективы применения при кишечной патологии, вызванной *C. difficile*, находятся тигециклин, оритаванцин, телаванцин и некоторые другие антибиотики. Об их эффективности судить пока рано. Целый ряд свойств (спектр действия, особенности фармакокинетики) дают основание сомневаться в целесообразности использования этих препаратов при данной патологии.

Наконец, есть несколько известных антибиотиков, которые были опробованы при кишечных заболеваниях, возникновение которой связывали с *C. difficile*. В результате исследований убедительных оснований для их применения не нашли. Это бацитрацин, фузидиевая кислота, рифампицин [141, 221].

Нельзя не отметить, что, если судить по количеству публикаций, то интерес к антимикробной терапии кишечной патологии, вызванной *C. difficile*, достаточно велик. Обсуждается каждый новый препарат. И тем не менее дискуссия ведется не только о том, какие оригинальные антибиотики могут заменить два базовых — ванкомицин и метронидазол, но и о том, какова клиническая значимость даже этих двух антимикробных средств. Предметом обсуждений служат лечебный потенциал каждого из них («какой лучше»), стоит ли их применять порознь, последовательно или вместе, какой путь введения (оральный или парентеральный) целесообразен, когда какая доза этих антибиотиков предпочтительна и в какой клинической ситуации, надо ли ее уменьшать в процессе терапии, наконец, есть ли такие варианты заболевания, когда антибиотикотерапия просто не нужна. Участники дискуссии не забывают и об экономической стороне вопроса: в каком случае следует не считаться (или, наоборот, считаться) с тем, что ванкомицин много дороже метронидазола. О последнем показателе, безусловно, тоже не должно забывать ни в каком случае, что не всегда имеет место.

Итак, ванкомицин и метронидазол. В доступной литературе нет ни одного указания на то, что этим двум антимикробным препаратам есть реальная альтернатива для терапии инфекции, вызванной *C. difficile*. В лучшем случае говорится о том, что представители названной выше второй группы (фидаксомицин и др.) противомикробных средств «не хуже» этих двух. Базовые дозы метронидазола, введенного *per os*, 250 мг каждые 6 часов,

ванкомицина — 125 мг также 4 раза в день orally. Однако справедливо подчеркивается, что такие дозы приемлемы при процессах средней тяжести. При тяжело протекающей инфекции рекомендуют увеличить дозу ванкомицина до 2,0 г в сутки (по 500 мг 4 раза в день), а метронидазола — до 1,5–2,0 г в сутки. Мнение, что дозировать следует в соответствии с тяжестью процесса, представляется вполне убедительным (хотя даже в обзорных работах его упоминают далеко не все, ограничиваясь минимальными количествами препаратов). Наряду с утверждением, что тяжесть заболевания предполагает применение максимально допустимой дозы препаратов, есть мнение, что легкие его формы не требуют антибиотикотерапии [141]. При псевдомембранозном колите рекомендуют назначать сочетания метронидазола и ванкомицина [6, 165], хотя не все согласны с тем, что сочетанная антибиотикотерапия обладает существенными преимуществами [239]. Не найдено заметных различий в эффективности ванкомицина, вводимого больным *per os* в виде раствора и капсулированной лекарственной формы [27]. Однако отсутствие фармакокинетических данных несколько снижает убедительность полученных данных.

Болезненный вопрос: какой из двух препаратов лучше, эффективнее — метронидазол или ванкомицин? Ни у кого не вызывает сомнений, что «оба хороши», когда речь идет о процессе средней тяжести (тем более протекающем легко). Иную точку зрения высказали некоторые авторы, когда оценили результаты терапии тяжелой формы заболевания [26, 204, 240]. Они нашли, что в такой ситуации ванкомицин ограничивает смертность в большей степени, чем метронидазол. Но эти данные пока очень невелики и требуют подтверждения.

Термином некротический фасциит (некротизирующий фасциит, гнойный фасциит, некротический целлюлит и др.) принято называть группу опасных, быстротекущих, и, что в обсуждаемой теме главное, трудно поддающихся антибиотикотерапии заболеваний. Патологию вызывают бактерии. Это могут быть очень разные представители микромира и, соответственно, противомикробная терапия может отличаться в каждом конкретном случае. Автор не считает себя вправе обсуждать существующие противоречия в трактовке того, что первично — воспаление фасций с переходом процесса на подкожную клетчатку или воспаление подкожной ткани с последующим распространением процесса вдоль фасций. Для понимания того, почему эффект от антибиотикотерапии зачастую

столь скромн, важно, что речь идет о быстро распространяющемся некротическом процессе и фасций, и подкожной клетчатки с его переходом на кожу и мышечную ткань. А далее, если процесс не удастся остановить, развиваются токсикоз, органопатология, в терминальной стадии — септический шок со всеми очевидными последствиями [227, 238].

Как уже отмечено выше, понятие некротический фасциит объединяет несколько заболеваний. Их пытаются классифицировать, и это тот не самый частый случай, когда градацию осуществляют по микробному фактору, по этиологии заболевания. Для антибиотикотерапии это значимое явление. Выделяют полимикробный процесс (его в ряде работ интерпретируют как патологию первого типа), стрептококковый фасциит (второй тип), а в отечественной литературе к первым двум причисляют еще и третий тип — газовую гангрену. Кроме того, как самостоятельный вариант заболевания называют гангрену Фурнье, патологию, которую можно отнести к первому типу, но с локализацией в промежности, аноректальной области и гениталиях.

Вопросы антибиотикотерапии клостридиозов рассматриваются отдельно (см. выше). Самостоятельная тема — второй тип заболевания (к анаэробной инфекции он, понятно, не относится). Иное дело — первый тип некротического фасциита. Его этиология, как правило, это смешанная бактериальная микрофлора с обязательным участием анаэробных бактерий. Большинство авторов упоминает *Clostridium perfringens*. Однако помимо этого микроба были выделены и другие представители рода (*C. novyi*, *C. sordellii*, *C. septicum* и др.) [111, 147, 148]. В описаниях отдельных наблюдений этой патологии также фигурируют бактериоиды, пептострептококки, фангольдии, превотеллы. Как правило, эти микроорганизмы обнаруживали в сочетании с представителями факультативно анаэробной микрофлоры. Это достаточно неблагоприятный фон для антибиотикотерапии, поскольку помимо цепочковых кокков были найдены самые разные по чувствительности к антимикробным препаратам бактерии (стафилококки, энтерококки, бактерии семейства кишечных и др.). Фигурирует даже возбудитель сибирской язвы.

Роль антибактериальной терапии при некротическом фасциите под сомнение не ставится, хотя, естественно, в качестве основного пособия фигурирует оперативное вмешательство. Скорость и тяжесть развития процесса диктуют необходимость и в срочной

операции, и в раннем начале введения антибиотиков, т. е. в так называемой эмпирической терапии. Полимикробный характер заболевания, разнообразие бактерий, в том числе по чувствительности к антибиотикам ставят перед лечащим врачом непростую задачу: какой антибиотик или какие антибиотики в данном конкретном случае целесообразны. Оптимальный ответ «вслепую» невозможен в принципе. Полагают, что целенаправленная, лабораторно обоснованная антибиотикотерапия требует нескольких суток, особенно с учетом медленного роста «капризных» анаэробов. На самом деле это не совсем так. Но при одном неперемennom условии — если между клиницистом (лечащим врачом, оператором) и клиническим бактериологом существует тесный, неформальный контакт, если микробиолог является непосредственным участником лечебного процесса. На начальном этапе антибиотикотерапии (подчеркнем слово «начальном») важно знать хотя бы ориентировочно, какие микробы вегетируют в очаге поражения. А для этого у микробиолога есть определенные возможности. Заметим только, что речь идет не о молекулярно-генетических или масс-спектрометрических методах (которые и не универсальны, и не всем доступны), а о традиционных бактериологических исследованиях — мазки, посевы в правильно выбранные питательные среды с учетом особенностей роста и чувствительности к селективным агентам. Сутки (а возможно и менее) необходимы для получения ориентировочных данных об особенностях микрофлоры пораженных тканей. А это уже солидная предварительная основа для целенаправленного выбора противомикробных лекарственных средств.

Особенности микрофлоры определили достаточно широкий круг препаратов, рекомендуемых для терапии некротического фасциита [41, 148, 198, 227, 238]. Среди них пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины, карбапенемы, клиндамицин, метронидазол и др. Очевидно отсутствие выверенных рекомендаций, приемлемых для эмпирической терапии поражений первого типа (для заболевания второго и третьего типа они существуют). Требования к таким антибиотикам можно сформулировать следующим образом:

- бактерицидный тип действия на бактерии, возможность достижения летального эффекта;
- низкий уровень прямого токсического действия, позволяющий вводить антибиотики в больших дозах;

- возможность парентерального (внутривенного) введения;
- совместимость выбранных антибиотиков (взятых в сочетании) по фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам.

Некоторые авторы предлагают обращать внимание на способность препаратов проникать в пораженные ткани. Такое предложение было бы рационально, если бы его воплощение была реально. Однако в данном случае всё зависит от оперативного пособия. Если оно полноценно и своевременно, то это действительно способствует созданию нужной концентрации антибиотиков в месте вегетации возбудителя. Кроме того, антимикробные препараты, способные депонироваться в определенных тканях и клетках (тетрациклины, макролиды и некоторые другие), не лучшие для лечения некротического фасциита (см. перечисленные выше требования).

Для подавления (в том числе жизнеспособности) клостридий и стрептококков группы А, сочетание которых признано наиболее частым возбудителем заболевания, оптимальным антибиотиком мог бы быть назван бензилпенициллин. К нему практически среди этих бактерий нет резистентных штаммов, он малотоксичен и может вводиться в широком диапазоне доз. Антибиотик обладает очевидным бактерицидным потенциалом. У бензилпенициллина не лучшая фармакокинетика, но грамотно выбранный режим введения и большие дозы компенсируют этот недостаток. Наконец, антибиотик доступен и экономически выгоден. Если в мазке из отделяемого присутствуют грамположительные палочки (*S. perfringens* имеет достаточно типичную морфологию) и (или) цепочки грамположительных небольших кокков — это сигнал для применения бензилпенициллина. Однако при патологии первого типа в мазке могут присутствовать несколько бактерий. Некоторые исследователи насчитали до пяти различных микроорганизмов. Поэтому и предлагают применить широкоспектральные пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз (ампициллин–сульбактам, пиперациллин–тазобактам, тикарциллин–клавулановая кислота) или цефалоспорины III–IV поколений. Более того, вполне резонной представляется рекомендация использовать сочетания антибиотиков. Наиболее серьезную проблему для антибиотикотерапии представляют стафилококки, энтерококки, бактерии семейства кишечных, так называемые неферментирующие бактерии, среди которых в наше время широкое распространение получили

множественноустойчивые штаммы. Некоторые из них обоснованно называют панрезистентными. Сочетанная антибиотикотерапия в такой ситуации может оказаться единственно возможным способом преодолеть невосприимчивость возбудителя к действию антибиотиков. Среди рекомендуемых сочетаний — упомянутые выше пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз вместе с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин). Последние рассматриваются в двух ипостасях: как синергисты с пенициллинами по действию на грамотрицательные палочки (но не на анаэробы) и как самостоятельный фактор воздействия на бактерии семейства кишечных (эшерихии, клебсиеллы и др.). Рекомендация использовать совместно пенициллины и метронидазол рассчитана на более эффективное подавление анаэробных бактерий. Сочетание пенициллинов с клиндамицином предусматривает, что клиндамицин окажет воздействие на факультативно анаэробную кокковую флору (в том числе на «метициллинрезистентные» стафилококки) и облигатные анаэробы. Однако в этой связи уместно вспомнить, что устойчивость последних к клиндамицину сегодня — это неприятная реальность. В этой же связи представляется весьма спорной рекомендация применять при некротическом фасциите клиндамицин как монопрепарат [227].

Инфекционные деструктивные процессы, которые принято называть некротическим фасциитом, включая упоминаемую далее болезнь (гангрену) Фурнье — патология нечастая. По общему мнению, оценить эффективность тех или иных препаратов в данном случае задача сложная. Кроме того многое зависит от того, как быстро будет начата реализация всего комплекса лечебных мероприятий, насколько радикально и своевременно будет выполнено оперативное вмешательство. Поэтому и клинические вопросы, и лабораторное обеспечение антибиотикотерапии — это предмет, требующий дальнейшего серьезного изучения. Это в полной мере относится и к роли облигатно анаэробных бактерий, включая возможность воздействия на них противомикробных лекарственных средств.

Как уже отмечено, еще одна патология, противомикробная терапия которой представляет собой сложную задачу, — гангрена Фурнье (болезнь Фурнье, молниеносная гангрена мошонки, флегмона промежности и др.). Ее рассматривают как одну из форм некротизирующего фасциита со специфической локализацией — промежность, аноректальная область, половые органы [2, 185].

Заболевание имеет микробную природу. В патогенезе ее основную роль играет эндартериит подкожных сосудов с тромбозом, нарушением кровоснабжения подкожной клетчатки, некрозом кожи и мягких тканей. Процесс, как правило, протекает быстро и тяжело, с выраженными симптомами токсикоза, который приводит к гибели больного. Финальная стадия заболевания часто проявляется как септический шок [2, 185, 187]. Смертность, по разным данным, колеблется в пределах от 10 до 90%. Болезнью чаще страдают мужчины. В наше время она редка и обычно встречается в странах с жарким климатом (африканские страны, Индия). Но отдельные случаи ее возникновения фиксируют в самых разных регионах. Возникновение болезни долго считали спонтанным, но на самом деле происхождение инфекции можно объяснить целым рядом предрасполагающих причин, среди которых диабет, онкопатология, подавление иммунитета разной природы, травма, внутримышечные инъекции, обрезание, укусы насекомых и многое другое.

Лечение гангрены Фурнье включает несколько компонентов. Главные среди них — оперативное пособие, реанимационные мероприятия и массивная антибиотикотерапия. Роль последней очевидна, но тем не менее характеризовать ее как стандартизованную, устоявшуюся пока не приходится. Причин тому несколько. Первая и, наверно, главная — полимикробный характер заболевания. Перечень тех микроорганизмов, которые можно назвать этиологическим фактором болезни Фурнье, обширен. Он включает в себя и факультативно, и облигатно анаэробные бактерии. Среди последних доминируют бактероиды и клостридии, что естественно с учетом локализации процесса [185, 208]. Одни авторы делают упор на роль бактероидов, другие — клостридий, третьи — и тех, и других. Среди прочих анаэробов как возбудителей упоминают фузобактерии, пептострептококки. Велик перечень факультативно анаэробных микроорганизмов: бактерии семейства кишечных, стафилококки, стрептококки, энтерококки, псевдомонады. Есть сообщения о случаях болезни Фурнье, в которых упоминают среди возбудителей дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Очевидно, насколько сложно в такой ситуации определить наиболее приемлемый антибиотик или те сочетания антибиотиков, которые были бы адекватны микрофлоре пораженных тканей.

Патогенез заболевания, в основе которого лежит нарушение кровотока, тромбоз сосудов, некроз с образованием обширных

участков нежизнеспособных тканей, прямым образом влияет на эффективность антибиотикотерапии. Поэтому раннее начало введения антибиотиков и радикальное оперативное вмешательство во многом определяют лечебный потенциал противомикробной лекарственной терапии, ее действенность.

Среди рекомендуемых антибиотиков упоминают широкоспектральные пенициллины (ампициллин, пиперациллин и др.) и их сочетание с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, аминогликозиды, метронидазол, клиндамицин [2, 185, 187, 238]. Подобная «пестрота» естественна, она отражает многообразие микрофлоры, которую разные авторы обнаруживали в патологическом очаге. Но очевидно и другое (об этом уже упоминалось выше): быстрота развития заболевания, его тяжесть, зависимость эффективности антимикробной терапии от ее раннего начала диктуют необходимость широкоспектральных противомикробных препаратов, вводимых внутривенно и в больших дозах. Это оптимальный вариант для эмпирической терапии, которая в данном случае неизбежна по меньшей мере первые сутки (скорее, дольше). Бактероиды, клостридии, эшерихии, энтерококки и пр. — это всё микроорганизмы, существенно отличающиеся друг от друга по чувствительности к антибиотикам. Отсюда вытекает целесообразность сочетанного применения антибиотиков, что и предлагает большинство авторов. Хотя допускается и монотерапия [126]. Допущение, что подобную функцию способны выполнить карбапенемы, представляется достаточно спорным. Более приемлемо рекомендуемое сочетание пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз (в больших дозах) и метронидазола. Как второй препарат достаточно уверенно упоминают и клиндамицин. Однако распространение резистентных к нему бактериоидов и кокковой флоры вызывает сомнение в целесообразности этого антибиотика. Кроме того, он может быть конкурентен для пенициллинов. С учетом этиологической роли бактерий семейства кишечных предложение использовать в качестве еще одного антибиотика аминогликозиды выглядит логичным. Однако с учетом токсичности их назначение более желательно при наличии бактериологических данных. В этой связи еще раз необходимо подчеркнуть роль предварительных (ориентировочных) бактериологических исследований, начиная с микроскопии мазка и кончая современными методами цитодиагностики.

Свои особенности имеет антибиотикотерапия заболеваний, которые часто объединяют общим термином некробациллез

(некробактериоз). Течение этой группы инфекций имеет много общего с клиникой некротического фасциита: тяжесть и быстрота развития процесса, характер поражения — деструкция тканей, генерализация и развитие в финале септического шока. Но есть несколько существенных различий, прежде всего в этиологии и преимущественной локализации процесса [33, 53]. Основным, хотя и не единственным возбудителем некробациллезоз является *Fusobacterium necrophorum*. В некоторых случаях микроб является единственным возбудителем процесса, в других — вместе с иными микробами, оставаясь «главной ударной силой» возникновения и развития заболевания. А это в свою очередь означает, что он основная мишень при выборе антибиотика.

К заболеваниям человека, при которых *F. necrophorum* является, как правило, единственным возбудителем, относятся синдром Лемере (синдром Лемерье). Опубликованы наблюдения очагов моноинфекции разной локализации (преимущественно живота). Такими же являются и некоторые заболевания животных. В то же время фузобактерии находят в ассоциации со стрептококками (групп А, С и D) при некротическом тонзиллите и ангине Венсана, с фузоспирохетами при номе (*Cancrum oris*), с другими анаэробными бактериями (пептококками, пептострептококками, порфиромонадами) в содержимом перитонзиллярных абсцессов. Полагают, что факультативно и облигатно анаэробные бактерии потенцируют действие фузобактерий. Их в совокупности считают синергистами, но основным этиологическим фактором (а следовательно, и объектом антибиотического воздействия) являются фузобактерии.

Другим важным признаком некробациллезоз является их преимущественная локализация в орофарингеальной области. Именно там возникают первые симптомы заболевания (тонзиллита, фарингита) с последующим распространением инфекции в окружающие ткани, а также лимфогенным и гематогенным путем. Как уже отмечено в разделе, посвященном фузобактериям, особо тяжелое развитие и быстрое распространение процесса с переходом его на внутреннюю яремную вену, лимфоаденопатией и сепсисом, характерно для синдрома Лемере [41, 109, 162]. Достаточно драматичное течение характерно и для других заболеваний, в происхождении которых *F. necrophorum* играет ведущую роль. Скорость развития, нарушение жизнеспособности тканей (их кровообращения) заметно влияют на эффективность антибиотикотерапии,

ее зависимость от временного фактора. Это тем более верно, поскольку полноценное оперативное пособие при данной локализации процесса не всегда возможно. Наконец, как уже отмечено ранее, полагают, что фузобактерии способны образовывать бета-лактамазы, с чем также приходится считаться при выборе антибиотика.

Из сказанного выше с очевидностью вытекает, что антибиотикотерапия заболеваний, вызванных *F. necrophorum*, должна начинаться как можно раньше, как отмечают единодушно все авторы, быть «агрессивной» и учитывать возможную резистентность возбудителя. Вот эта необходимая «агрессивность» естественно побуждает сосредоточить внимание на пенициллинах, которые являются наиболее часто применяемой в данном случае группой антибиотиков. Фузобактерии природно чувствительны ко многим пенициллинам и в первую очередь к бензилпенициллину. Он был и на практике остается доминирующим антибиотиком при фузобактериозах. Основания для этого, помимо чувствительности микроба, очевидны: низкий потенциал прямого токсического действия, возможность применения в больших дозах. Однако сегодня этот тезис, вчера еще безупречный, подвергается определенной критике. Причина в установленной способности фузобактерий продуцировать бета-лактамазы (пенициллиназы). Большие дозы бензилпенициллина (и соответственно его значительные концентрации в очаге поражения) могут купировать этот негативный фактор. Но не всегда. Поэтому серьезное внимание сегодня привлекли те пенициллины, которые можно использовать вместе с ингибиторами бета-лактамаз и назначать парентерально в больших дозах. В отечественных условиях это ампициллин с сульбактамом и пиперациллин с тазобактамом. Дозы этих препаратов представлены далее в табл. 10. Поскольку пенициллины — аллергены, и перекрестная сенсibilизация к ним — неприятная реальность, в случае чувствительности больного к их аллергенному действию рекомендуют прибегать к метронидазолу, клиндамицину, хлорамфениколу, цефокситину. Есть сторонники применения эритромицина, хотя его назначение при анаэробных процессах, в том числе при фузобактериозах, представляется весьма спорным. Предлагают применять сочетания пенициллинов с метронидазолом или клиндамицином, метронидазола с клиндамицином и некоторыми другими антибиотиками, однако убедительных исследований о пользе таких сочетаний при заболеваниях, вызванных фузобактериями, пока нет.

Все авторы сходятся во мнении, что антибиотикотерапия должна быть длительной, от двух недель и более, и сопровождаться бактериологическим контролем во всех доступных случаях [33, 41, 109, 161].

В табл. 10 и 11 в обобщенном виде представлены существующие рекомендации по применению антимикробных препаратов при инфекциях, вызванных облигатно анаэробными бактериями. Объединить их не всегда представлялось возможным просто в силу разных приоритетов у отдельных авторов. В некоторых случаях мнение было общим, особенно если речь шла о терапии заболеваний, вызываемых одним микробом или сходными по чувствительности к антибиотикам микроорганизмами. Например, нет разночтений в оценке антибиотикотерапии газовой гангрены — основная роль бензилпенициллина не оспаривается. Разночтения касаются только резервных препаратов. Не вызывает сомнений роль метронидазола и ванкомицина в лечении кишечных расстройств, вызванных *Clostridium difficile*. Не сходятся только во мнении, какой из них лучше (при какой терапии рецидивы реже). На этот счет единодушия нет. Зато лечение бактериоидных инфекций, терапия смешанных по этиологии процессов — тут трактовка отличается, порой существенно: она может быть предельно упрощенной (что представляется неоправданным) или основываться на применении разных широкоспектральных препаратов и сочетаний антибиотиков. Поэтому при составлении таблиц были привлечены многочисленные источники, в том числе обзорного характера. Часть из них приведена здесь в списке литературы [3, 39, 41, 55, 62, 76, 132, 133, 146, 173]. Еще раз приходится согласиться с той точкой зрения, что проблема терапии анаэробных инфекций заслуживает более глубокого изучения, в том числе (а может быть и в первую голову) на основе существенного улучшения бактериологических исследований.

Антибиотикотерапия, рекомендуемая при заболеваниях,

Инфекционная патология	Антибиотики первого ряда	Резервные антибиотики	
Сепсис, эндокардит бактериальной природы	Пиперациллин–тазобактам, карбапенемы (имипенем, меропенем)	Клиндамицин, метронидазол, цефокситин	
Сепсис клостридиальной природы	Бензилпенициллин	Карбапенемы, цефокситин, клиндамицин	
Газовая гангрена	Бензилпенициллин	Клиндамицин, тетрациклины, цефокситин	
Абдоминальная (хирургическая) инфекция	Пиперациллин–тазобактам, метронидазол	Ампициллин–сульбактам, клиндамицин (только в сочетании)	
Остеомиелит, патология суставов	Карбапенемы, клиндамицин, метронидазол + ванкомицин	Пиперациллин–тазобактам, линезолид	
Заболевания легких и дыхательных путей	Ампициллин–сульбактам, пиперациллин–тазобактам	Метронидазол, клиндамицин, цефокситин	
Заболевания женской половой сферы	Пиперациллин–тазобактам, карбапенемы, метронидазол	Ампициллин–сульбактам, цефокситин, клиндамицин (только в сочетании)	
Внутричерепная инфекция	Хлорамфеникол, метронидазол	Пенициллины	
Инфекция зубов и десен	Метронидазол	Клиндамицин, хлорамфеникол	
Некротический фасциит	Ампициллин–сульбактам, пиперациллин–тазобактам	Цефалоспорины IV поколения, бензилпенициллин + аминогликозиды	
Некробациллез (в том числе болезнь Лемера)	Бензилпенициллин, ампициллин–сульбактам	Клиндамицин, хлорамфеникол, метронидазол	
Псевдомембранозный колит, вызванный <i>C. difficile</i>	Метронидазол, ванкомицин	Рифаксимин, рамоплантин, фидаксомицин, нитазоксанид, ридинилазол	

вызванных облигатно анаэробными бактериями

	Примечания
	Антибиотики используются в максимально допустимых дозах, внутривенно. Вероятна устойчивость возбудителя
	Бензилпенициллин в дозе не менее 350 000 ЕД/кг в сутки
	Бензилпенициллин исключается только при непереносимости большим бета-лактамов
	Учитывают сопутствующую факультативно анаэробную микрофлору. Широко практикуется сочетанная антибиотикотерапия
	Учитывают сопутствующую микрофлору. Часто необходимы сочетания антибиотиков
	Учитывают сопутствующую микрофлору. Часто необходима сочетанная антибиотикотерапия
	Ассоциация микроорганизмов часто требует сочетанной антибиотикотерапии
	При назначении антибиотиков учитывают возможность их проникновения через ГЭБ и интратекального введения
	При инфекции, вызванной <i>C. perfringens</i> и <i>S. pyogenes</i> , достаточен бензилпенициллин (в больших дозах)
	При фузобактериозе без сопутствующей микрофлоры достаточен бензилпенициллин в больших дозах
	Перечисленные резервные препараты изучены недостаточно

Антимикробные лекарственные средства,

Лекарственное средство	Основные анаэробные микробы-мишени действия препарата	Путь введения	
Бензилпенициллин	<i>C. perfringens</i> , другие возбудители клостридиального мионекроза <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>F. necrophorum</i>	в/в, в/м	
Ампициллин–сульбактам	<i>Bacteroides spp.</i> (включая группу <i>B. fragilis</i>). Большинство других анаэробов	в/в, в/м	
Пиперациллин–тазобактам	<i>Bacteroides spp.</i> (включая группу <i>B. fragilis</i>). Большинство других анаэробов	в/в	
Цефокситин	Большинство анаэробных бактерий	в/в, в/м	
Метронидазол	<i>Bacteroides spp.</i> (включая группу <i>B. fragilis</i>), <i>Prevotella spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> . Ряд других анаэробов	в/в, р. о.	
Клиндамицин	<i>Bacteroides spp.</i> (включая группу <i>B. fragilis</i>), <i>Prevotella spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , анаэробные кокки	в/в, в/м, р. о.	
Имипенем	Большинство анаэробных бактерий	в/в	
Меропенем	Большинство анаэробных бактерий	в/в	
Эртапенем	Большинство анаэробных бактерий	в/в	
Хлорамфеникол	Большинство анаэробных бактерий	в/в, р. о.	
Тигециклин	Большинство анаэробных бактерий	в/в	

в/в — внутривенно,
в/м — внутримышечно,
р. о. — перорально

рекомендуемые при анаэробных инфекциях

Разовая доза	Количество введений в сутки	Примечания
500 000– 5 000 000 ЕД	4–6	Большие дозы в/в, капельно. Активность в отношении <i>F. necrophorum</i> не все считают достаточной
1,5–3,0 г (по ампициллину)	4	Преимущественная активность в отношении штаммов, образующих бета-лактамазы. Резистентность не исключается
3,0–4,0 г (по пиперациллину)	4	Применяют в больших дозах, капельно. Есть опыт применения больших доз (без осложнений)
1,0–2,0 г	4–6	Получили распространение вторично устойчивые штаммы
0,5–1,0 г	2–4 (максимальная доза 4,0 г в сутки)	Устойчивы пропионибактерии, анаэробные актиномицеты. Возможна вторичная резистентность
0,6–0,9 г парентерально, 0,15–0,45 г орально	3–4	Получили распространение вторично устойчивые штаммы. Опасность тяжелого расстройства кишечника
0,5–1,0 г	4	
0,5–1,0 г	3–4	
0,5–1,0 г	3	
1,0 г	1	Используется преимущественно для профилактики инфекций
0,5–1,0 г	4	Высока опасность гематотоксичности. Бактериостатическое действие
0,05–0,1 г (0,1 г первая доза)	1–2	Изучен ограниченно, в основном при заболеваниях кожи, мягких тканей и органов живота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин Д.В., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. Современные возможности терапии анаэробных инфекций. Клинический микробиологический журнал. 2006, 8, 4, 298–313.
2. Ефименко Н.А., Привольнев В.В. Гангрена Фурнье. Клинический микробиологический журнал. 2008, 10, 1, 34–42.
3. Зубков М.Н. Современные аспекты антимикробной терапии смешанных анаэробно-аэробных инфекций в абдоминальной хирургии. Фарматека 2005, 16, 1—6.
4. Козлов Р.С., Фокин А.А. Анаэробные инфекции: современные возможности фармакотерапии. Новости медицины и фармации 2009, № 280.
5. Кочеровец В.И., Столбовой А.В. Анаэробные инфекции в хирургии. Медицина, 1989, — 156 с.
6. Малов В.А. Инфекция *Clostridium difficile*: современное состояние проблемы. Фарматека 2010, 4, 27–31.
7. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., 1998, — 352 с.
8. Поляк М.С. Противомикробные препараты в терапии анаэробных инфекций. Лекции по фармакотерапии 1996, 5, — 20 с.
9. Поляк М.С. Антибиотикотерапия. Теория и практика. СПб., 2010, — 424 с.
10. Поляк М.С. Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии. СПб., 2012, — 255 с.
11. Яковлев В.П., Яковлев С.В. (ред.) Рациональная антимикробная фармакотерапия. М., 2003, — 1001 с.
12. Shilinkova I., Dmitrieva N. Evaluation of antibiotic susceptibility of *Bacteroides*, *Prevotella* and *Fusobacterium* species isolated from patients of the N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russia. Anaerobe 2015, 31, 15–18.

13. Achermann Y., Goldstein E., Coenye T., Shirliff M. *Propionibacterium acnes*: from Commensal to Opportunistic Biofilm — Associated Implant Pathogen. Clin. Microb. Rev. 2014, 32, 3, 419–440.
14. Adachi J., DuPont H. Rifaximin: A Novel Nonabsorbed Rifamycin for Gastrointestinal Disorders. CID 2006, 42, 4, 541–547.
15. Aldape M., Bryant A., Stevens D. *Clostridium sordellii* Infection: Epidemiology, Clinical Findings, and Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. CID 2006, 43, 11, 1436–1446.
16. Aldridge K., Ashcraft D., Cambre K. et al. Multicenter Survey of the Changing In Vitro Antimicrobial Susceptibilities of Clinical Isolates of *Bacteroides fragilis* Group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* Species. Antimicrob. Agents Chemother. 2001, 45, 4, 1238–1243.
17. Aldridge K., Sanders C. Susceptibility trending of blood isolates of the *Bacteroides fragilis* group over a 12-year period to clindamycin, ampicillin — sulbactam, cefoxitin, imipenem, and metronidazole. Anaerobe 2002, 8, 301–305.
18. Armstrong E., Farrell D., Palchak M., Steenbergen J. In Vitro Activity of Ceftolozane — Tazobactam against Anaerobic Organisms Identified during the ASPECT–cIAI Study. Antimicrob. Agents Chemother. 2016, 60, 1, 666–668.
19. Aronoff D. *Clostridium novyi*, *sordellii*, and *tetani*: Mechanisms of disease. Anaerobe 2013, 24, 98–101.
20. Ashiq B., Usman M., Ashraf M. et al. Comparative pharmacokinetics of metronidazole in healthy volunteers and patients suffering from amoebiasis. Pak. J. Pharm. 2011, 24, 1–2, 41–46.
21. Aslam S., Musher D. Nitazoxanide: clinical studies of a broad — spectrum anti-infective agent. Future Microbiol. 2007, 2, 6, 583–590.
22. Baghban A., Gupta S. *Parvimonas micra*: A rare cause of native joint septic arthritis. Anaerobe 2016, 39, 26–27.
23. Baines S., Wilcox M. SMT 19969 as a treatment for *Clostridium difficile* infection: An assessment of antimicrobial activity using conventional susceptibility testing and in vitro gut model. J. Antimicrob. Chemother. 2015, 70, 1, 182–189.
24. Baron E. *Bilophila wadsworthia*: a Unique Gram-negative Anaerobic Rod. Anaerobe 1997, 3, 83–86.
25. Baron E., Ropers G., Summanen P., Courcol R. Bactericidal Activity of Selected Antimicrobial Agents Against *Bilophila wadsworthia* and *Bacteroides gracilis*. CID 1993, 16, Suppl. 4, S339–S343.

26. Bartlett J. New antimicrobial agents for patients with *Clostridium difficile* infections. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2009, 11, 1, 21–28.
27. Bass S., Lam S., Bauer S., Neuner E. Comparison of Oral Vancomycin Capsule and Solution for Treatment of Initial Episode of Severe *Clostridium difficile* Infection. *J. Pharm. Pract.* 2015, 28, 2, 183–188.
28. Baym M., Stone L., Kishoni R. Multidrug evolutionary strategies to reverse antibiotic resistance. *Science* 2016, 351, 6268, aad 3292-1–aad 3292-8.
29. Bendesky A., Menendes D., Ostrosky-Wegman P. Is metronidazole carcinogenic? *Mutation Research* 2002, 511, 133–144.
30. Berenger B., Chui L., Borkent A., Lee M. Anaerobic urinary tract infection caused by *Veillonella parvula* identified using cystine–lactose–electrolyte deficient media and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *ID Cases* 2015, 2, 44–46.
31. Boquet P., Munro P., Fiorintini C., Just I. Toxins from anaerobic bacteria: specificity and molecular mechanisms of action. *Cur. Opin. Microbiol.* 1998, 1, 1, 66–74.
32. Boyanova L., Kolarov R., Mitov I. Recent evolution of antibiotic resistance in the anaerobes as compared to previous decades. *Anaerobe* 2015, 31, 4–10.
33. Brazier J. Human infections with *Fusobacterium necrophorum*. *Anaerobe* 2006, 12, 165–172.
34. Brazier J., Chmelar D., Dubreuil L. et al. European surveillance study on antimicrobial susceptibility of Gram-positive anaerobic cocci. *Inter. J. Antimicrob. Agents* 2008, 31, 4, 316–320.
35. Brazier J., Hall V., Morris T. et al. Antibiotic susceptibilities of Gram-positive anaerobic cocci: results of a sentinel study in England and Wales. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 52, 2, 224–228.
36. Breilh D., Texier-Maugein J., Allaouchiche B. et al. Carbapenems. *J. Chemother.* 2013, 25, 1, 1–17.
37. Brook I. Endocarditis due to anaerobic bacteria. *Cardiology* 2002, 98, 1, 1–5.
38. Brook I. Treatment of anaerobic infection. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2007, 5, 6, 991–1006.
39. Brook I. Infective endocarditis caused by anaerobic bacteria. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2008, 101, 665–676.
40. Brook I. The role of anaerobic bacteria in bacteremia. *Anaerobe* 2010, 16, 183–189.

41. Brook I. Spectrum and treatment of anaerobic infections. *J. Infect. Chemother.* 2016, 22, 1, 1–13.
42. Brook I., Wexler H., Goldstein E. Antianaerobic Antimicrobials: Spectrum and Susceptibility Testing. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, 26, 3, 526–546.
43. Brown K., Church D., Lynch T., Gregson D. Bloodstream infections due to *Peptoniphilus spp.*: report 15 cases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014, 20, 11, 0857–0860.
44. Burnham C., Carroll K. Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: an Ongoing Conundrum for Clinicians and for Clinical Laboratories. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, 26, 3, 604–630.
45. Cheng C., Lin H., Ye J. et al. Clinical significance of and outcomes for *Bacteroides fragilis* bacteremia. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2009, 42, 3, 243–250.
46. Citron D., Gerardo S., Claros M. et al. Frequency of Isolation of *Porphyromonas Species* from Infected Dog and Cat Bite Wounds in Humans and Their Characterization by Biochemical Tests and Arbitrarily Primed-Polymerase Chain Reaction Fingerprinting. *CID* 1996, 23, Suppl. 1, S 78–S 82.
47. Citron D., Kwok Y., Appleman M. In vitro activity of oritavancin (LY333328), vancomycin, clindamycin, and metronidazole against *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, and anaerobic Gram-positive cocci. *Anaerobe* 2005, 11, 93–95.
48. Citron D., Tyrrell K., Goldstein E. *Peptoniphilus coxii sp. nov.* and *Peptoniphilus tyrrelliae sp. nov.* isolated from human clinical infections. *Anaerobe* 2012, 18, 244–248.
49. Citron D., Tyrrell K., Merriam C., Goldstein E. In Vitro Activity of Ceftaroline against 623 Diverse Strain of Anaerobic Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54, 4, 1627–1632.
50. Citron D., Tyrrell K., Merriam C., Goldstein E. In Vitro Activities of CB-183, 315, Vancomycin, and Metronidazole against 556 Strains of *Clostridium difficile*, 445 Other Intestinal anaerobes, and 56 *Enterobacteriaceae Species*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 3, 1613–1615.
51. Close P., Ectors M., Thys J., Cornil A. Clostridial Gas Gangrene: A Review of 48 Consecutive Cases. *Acta Clin. Belgica: Inter. J. Clin. Lab. Med.* 1988, 43, 6, 411–418.
52. Cockerill F., Hughes J., Vetter E. et al. Analysis of 281, 797 Consecutive Blood Cultures Performed an Eight — Year Period: Trends in

Microorganisms Isolated and the Value of Anaerobic Culture of Blood. CID 1997, 24, 3, 403–418.

53. Collins L., Eliopoulos G., Wennerstein C. et al. In Vitro Activity of Ramoplanin against Vancomycin-Resistant Gram-Positive Organisms. Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37, 6, 1364–1366.
54. Cirmeli O., Nathwani D., Ivanescu C. et al. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. J. Antimicrob. Chemother. 2014, 69, 11, 2892–2900.
55. Dahlen G., Ebenfelt A. Necrobacillosis in humans. Exp. Rev. Anti-infect. Ther. 2011, 9, 2, 227–236.
56. Dahya V., Ramogopal M., Colin B., Robinson M. *Clostridium ramosum* Osteomyelitis in an Immunocompetent Patient After Traumatic Injury. Infect. Dis. Clin. Pract. 2015, 23, 2, 102–104.
57. Debast S., Bauer M., Sanders I. et al. Antimicrobial activity of LFF 571 and three treatment agents against *Clostridium difficile* isolates for a pan-European survey in 2008: clinical and therapeutic implications. J. Antimicrob. Chemother. 2013, 68, 6, 1305–1311.
58. Denis G., Jerris R., Swenson J., Thornsberry C. Susceptibility of *Propionibacterium acnes* Clinical Isolates to 22 Antimicrobial Agents. Antimicrob. Agents Chemother. 1983, 23, 2, 335–337.
59. Donelli G., Vuotto C., Cardines R., Mastrantonio P. Biofilm-growing intestinal anaerobic bacteria. FEMS Immunol. Med. Microb. 2012, 66, 2, 318–325.
60. Dubreuil L., Odou M. Anaerobic bacteria and antibiotics: What kind of unexpected resistance could I find in my laboratory tomorrow? Anaerobe 2010, 16, 555–559.
61. DuPont H. Therapeutic Effects and Mechanisms of Action of Rifaximin in Gastrointestinal Diseases. Mayo Clin. Proc. 2015, 90, 8, 1116–1124.
62. Edmiston C., Krepel C., Seabrook G., Jochimsen W. Anaerobic Infections in the Surgical Patient: Microbial Etiology and Therapy. CID 2002, 35, Suppl. I, S 112–S 118.
63. Ednie L., Jacobs M., Appelbaum O. Anti-anaerobic activity of AZD 2563, a new oxazolidinone, compared with eight other agents. J. Antimicrob. Chemother. 2002, 50, 1, 101–105.
64. Eley A., Harmas A., Bennett K. In-vitro activity of twelve antibiotics against clinical isolates of *Bifidobacterium wadsworthia*. J. Antimicrob. Chemother. 1992, 29, 4, 468–470.

65. Elsayed S., Zhang K. Human Infection Caused by *Clostridium hathewayi*. Emer. Infect. Dis. 2004, 10, 11, 1950–1952.
66. Enders B., Basseres E., Memariani A. et al. A novel method for imaging the pharmacological effects of antibiotic treatment on *Clostridium difficile*. Anaerobe 2016, 40, 10–14.
67. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, valid from 2016-01-01.
68. Ezaki T., Kawamura Y., Li N. et al. Proposal of the genera *Anaerococcus* gen. nov., *Peptoniphilus* gen. nov. and *Gallicicola* gen. nov. for members of the genus *Peptostreptococcus*. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2001, 51, Pt 4, 1521–1528.
69. Falagas M., Siakavellas E. *Bacteroides*, *Prevotella*, and *Porphyromonas* species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options. Inter. J. Antimicrob. Agents 2000, 15, 1, 1–9.
70. Farver D., Hedge D., Lee S. Ramoplanin: A Lipoglycopeptide Antibiotic. Ann. Pharmacother. 2005, 39, 5, 863–868.
71. Fidaxomicin. Drugs 2010, 10, 1, 37–45.
72. Finegold S. Anaerobic Infections in Humans: An Overview. Anaerobe 1995, 1, 3–9.
73. Finegold S., Molitoris D., Vaisanen M. Study of the In Vitro Activities of Rifaximin and Comparator Agents against 536 Anaerobic Intestinal Bacteria from the Perspective of Potential Utility in Pathology Involving Bowel Flora. Antimicrob. Agents Chemother. 2009, 53, 1, 281–286.
74. Finegold S., Song Y., Liu C. Taxonomy-General Comments and Update on Taxonomy of *Clostridia* and Anaerobic cocci. Anaerobe 2002, 8, 283–285.
75. Finegold S., Song Y., Liu C. et al. *Clostridium clostridioforme*: a mixture of three clinically important species. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2005, 24, 5, 319–324.
76. Finegold S., Wexler H. Present Status of Therapy for Anaerobic Infection. CID 1996, 23, Suppl. 1, 9–14.
77. Forrester J., Spain D. *Clostridium ramosum* Bacteremia: Case Report and Literature Review. Surg. Infect. 2014, 15, 3, 343–346.
78. Freeman J., Bauer M., Baines S. et al. The Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infections. Clin. Microbiol. Rev. 2010, 23, 3, 529–549.
79. Freeman J., Vernon J., Vickers R., Wilcox M. Susceptibility of *Clostridium difficile* Isolates of Varying Antimicrobial Resistance Phenotypes

- to SMT 19969 and 11 Comparators. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016, 60, 1, 689–692.
80. Gabay E., Rolfe R., Finegold S. Susceptibility of *Clostridium septicum* to 23 Antimicrobial Agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981, 20, 6, 862–853.
 81. Garey K., Ghantaji S., Shah S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, 12, 2850–2855.
 82. Gerding D., Muto C., Owens R. Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *CID* 2008, 46, Suppl. 1, 532–542.
 83. Goldstein E. Intra-Abdominal Anaerobic Infections: Bacteriology and Therapeutic Potential of Newer Antimicrobial Carbapenem, Fluoroquinolone, and Desfluoroquinolone Therapeutic Agents. *CID* 2002, 35, Suppl. 1, S 106–S 111.
 84. Goldstein E., Citron D. Resistance Trends in Antimicrobial Susceptibility of Anaerobic Bacteria, Part I. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2011, 33, 1, 1–8.
 85. Goldstein E., Citron D. Resistance Trends in Antimicrobial Susceptibility of Anaerobic Bacteria, Part II. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2011, 33, 2, 9–15.
 86. Goldstein E., Citron D., Cherubin C., Hillier S. Comparative susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group species and other anaerobic bacteria to meropenem, imipenem, piperacillin, cefoxitin, ampicillin / sulbactam, clindamycin and metronidazole. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993, 31, 3, 363–372.
 87. Goldstein E., Citron D., Merriam C. et al. In Vitro Activities of Daptomycin, Vancomycin, Quinupristin — Dalfopristin, Linezolid, and Five Other Antimicrobials against 307 Gram-Positive Anaerobic and 31 *Corynebacterium* Clinical Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 1, 337–341.
 88. Goldstein E., Citron D., Merriam C. et al. In Vitro Activities of Dalbavancin and Nine Comparator Agents against Anaerobic Gram-Positive Species and *Corynebacteria*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 6, 1968–1971.
 89. Goldstein E., Citron D., Tyrrell K. Comparative In Vitro of SMT 19969 a New Antimicrobial Agent, against 162 Strains from 35 Less Frequently Recovered Intestinal *Clostridium Species*: Implications for *Clostridium difficile* Recurrence. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014, 58, 2, 1187–1191.

90. Goldstein E., Citron D., Tyrrell K., Merriam C. In Vitro Activity of Bia-penem plus RPX 7009, a Carbapenem Combined with a Serine beta-Lactamase Inhibitor, against Anaerobic Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 6, 2620–2630.
91. Goldstein E., Citron D., Tyrrell K., Merriam C. Comparative In Vitro Activities of SMT 19969, a New Antimicrobial Agent, against *Clostridium difficile* and 350 Gram-Positive and Gram-Negative Aerobic and Anaerobic Intestinal Flora Isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 10, 4872–4876.
92. Goldstein E., Citron D. Tyrrell K., Merriam C. Comparative In Vitro Activities of GSK 2251052, a Novel Boron-Containing Leucil-tRNA Synthetase Inhibitor, against 916 Anaerobic Organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 5, 2401–2404.
93. Goldstein E., Citron D., Tyrrell K., Warren Y. Bactericidal activity of telavancin, vancomycin and metronidazole against *Clostridium difficile*. *Anaerobe* 2010, 16, 220–222.
94. Goldstein E., Snyderman D. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 53, Suppl. 2, ii 29–ii 36.
95. Goldstein E., Solomkin J., Citron D., Alder J. Clinical Efficacy and Correlation of Clinical Outcomes with In Vitro Susceptibility for Anaerobic Bacteria in Patients With Complicated Intra-abdominal Infections Treated with Moxifloxacin. *CID* 2011, 53, 11, 1074–1080.
96. Gomes C., Gerber D., Zambrano E. et al. First case of infectious endocarditis caused *Parvimonas micra*. *Anaerobe* 2015, 36, 53–55.
97. Hartmeyer G., Soki J., Nagi E., Justesen U. Multidrug-resistant *Bacteroides fragilis* group on the rise in Europe? *J. Med. Microbiol.* 2012, 61, 12, 1784–1788.
98. Hatheway C. Toxigenic *Clostridia*. *Clin. Microbiol. Rev.* 1990, 3, 1, 66–98.
99. Hawser S. Activity of tigecycline and comparators against recent clinical isolates of *Fingoldia magna* from Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010, 29, 9, 1011–1013.
100. Hecht D. Anaerobes: Antibiotic resistance, clinical significance, and the role of susceptibility testing. *Anaerobe* 2006, 12, 115–121.
101. Hecht D., Galang M., Sambol S. et al. In Vitro Activities of 15 Antimicrobial Agents against 110 Toxigenic *Clostridium difficile* Clinical

- Isolates Collected from 1983 to 2004. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 8, 2716–2719.
102. Hecht D., Vedantam G., Osmolski J. Antibiotic Resistance among Anaerobes: What Does Mean? *Anaerobe* 1999, 5, 421–429.
 103. Honda H., Ymazaki A., Sato Y., Dubberke E. Incidence and mortality associated with *Clostridium difficile* infection at a Japanese tertiary care center. *Anaerobe* 2014, 25, 5–10.
 104. Hong K., Kim J. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2011, 4, 4, 227–235.
 105. Iscander K., Osuchowski M., Stearns-Kurosawa D. et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol. Rev.* 2013, 93, 7, 1247–1288.
 106. Jamal W., Hashem G., Rotimi V. Antimicrobial resistance among anaerobes isolated from clinical specimens in Kuwait hospitals: Comparative analysis of 11 year data. *Anaerobe* 2014, 31, 1–6.
 107. Johansson A., Nagy E., Soki J. Detection of carbapenemase activities of *Bacteroides fragilis* strains, with matrix-assisted laser desorption ionization — Time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Anaerobe* 2014, 26, 49–52.
 108. Karamanakos P., Pappas P. Pharmaceutical Agents Known to Produce Disulfiram — Like Reaction: Effect on Hepatic Ethanol Metabolism and Brain Monoamines. *Int. J. Toxicol.* 2007, 26, 5, 423–432.
 109. Karkos P., Asrani S., Karkos C. et al. Lemierre’s Syndrome: A Systematic Review. *Laryngoscope* 2009, 119, 8, 1552–1559.
 110. Khasseba J., Hellmark B., Davidsson S. et al. Antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from orthopaedic implant-associated infections. *Anaerobe* 2015, 32, 57–62.
 111. Kimura A., Higa J., Levin R. et al. Outbreak of Necrotizing Fasciitis Due to *Clostridium sordellii* among Black-Tar Heroin Users. *CID* 2004, 38, 9, e 87–e 91.
 112. Koeth L., Good C., Appelbaum P. et al. Surveillance of susceptibility patterns of 1297 European and US anaerobic and capnophilic isolates to co-amoxiclav and five other antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 53, 6, 1039–1044.
 113. Kofoed H., Riegels-Nielsen P. Myonecrotic Gas Gangrene of the Extremities. *Acta Orthop. Scand.* 1983, 54, 2, 220–225.
 114. Kononen E., Bryk A., Niemi P., Kanervo-Nordstrom A. Antimicrobial Susceptibilities of *Peptostreptococcus anaerobius* and the Newly Described *Peptostreptococcus stomatis* Isolated from

- Various Human Sources. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 6, 2205–2207.
115. Koo H., DuPont H. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Cur. Opin. Gastroenter.* 2010, 26, 1, 17–25.
 116. Kraus C., Lyerly M., Carman R. Ambush of *Clostridium difficile* Spores by Ramoplanin: Activity in an In Vitro Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, 59, 5, 2525–2530.
 117. Krepel C., Gohr C., Edmiston C., Condon R. Surgical sepsis: Constancy of antibiotic susceptibility of causative organisms. *Surgery* 1995, 117, 5, 505–509.
 118. Krutova M., Matejkova J., Tkadlec J., Nyc O. Antibiotic profiling of *Clostridium difficile* ribotype 176 — A multidrug resistant relative to *C. difficile* ribotype 027. *Anaerobe* 2015, 36, 88–90.
 119. Lamp K., Freeman C., Klutman N., Lacy M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials. *Clin. Pharmacokinet.* 1999, 36, 5, 353–373.
 120. Larson C., Bubrick M., Jacobs D., West M. Malignancy, mortality, and medicosurgical management of *Clostridium septicum*. *Surgery* 1995, 118, 4, 592–598.
 121. Lassmann B., Gustafson D., Wood C., Rosenblatt J. Reemergence of Anaerobic Bacteremia. *CID* 2007, 44, 7, 895–900.
 122. Lister P. Carbapenems in the USA: focus on doripenem. *Exp. Rev. Anti-infect. Ther.* 2007, 5, 5, 793–809.
 123. Litterio M., Matteo M., Fiorilli G., Rubaglio E. Susceptibility of *Veilonella spp.* to Ten Different Antibiotics. *Anaerobe* 1999, 5, 477–478.
 124. Lofmark S., Edlund C., Nord C. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *CID* 2010, 50, Suppl. 1, S 16–S 23.
 125. Lubbert C. Antimicrobial therapy of acute diarrhea: a clinical review. *Exp. Rev. Anti-Infect. Ther.* 2016, 14, 2, 193–206.
 126. Malangoni M. Necrotizing soft tissue infections: are we making any progress? *Surg. Infect.* 2001, 2, 2, 145–150.
 127. Martin J., Bemer P., Touchais S. et al. Recurrent abscesses due to *Finnegoldia magna*, *Dermbacter hiominis* and *Staphylococcus aureus* in immunocompetent patient. *Anaerobe* 2009, 15, 201–203.
 128. Mathur H., O'Connor P., Hill C. et al. Analysis of Anti-Clostridium difficile Activity of Thuricin CD, Vancomycin, Metronidazole, Ramoplanin, and Actagardine, both Singly and in Paired Combinations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 6, 2882–2886.

129. Matsumoto T., Micamo H. Anaerobic infection (General): epidemiology of anaerobic infections. *J. Infect. Chemother.* 2011, 17, Suppl. 1, 4–12.
130. McVay C., Rolfe R. In Vitro and In Vivo Activities of Nitazoxanide against *Clostridium difficile*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 9, 2254–2258.
131. Meyns E., Vermeersch N., Ilsen B. et al. Spontaneous Intrahepatic Gas Gangrene and Fatal Septic Shok. *Acta Chir. Belg.* 2009, 109, 3, 400–404.
132. Micamo H., Yuasa A., Wada K. et al. Optimal Treatment for Complicated Intra-abdominal Infections in the Era of Antibiotic Resistance: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Combined Therapy With Metronidazole. *OFID* 2016, 3, 3, 1–9.
133. Mincis L., Shields R., Sheridan K. et al. Peptostreptococcus infective endocarditis and bacteremia. Analysis of cases at a tertiary medical center and review of the literature. *Anaerobe* 2010, 16, 327–330.
134. Minutti C., Immergluck L., Schmidt M. Spontaneous Gas Gangrene Due to *Clostridium perfringens*. *CID* 1999, 28, 1, 159–160.
135. Mochida C., Hirakata Y., Matsuda J. et al. Antimicrobial Susceptibility Testing of *Bilophila wadsworthia* Isolates Submitted for Routine Laboratory Examination. *J. Clin. Microbiol.* 1998, 26, 6, 1790–1792.
136. Molitiris E., Wexler H., Finegold S. Sources and Antimicrobial Susceptibilities of *Campylobacter gracilis* and *Sutterella wadsworthensis*. *CID* 1997, 25, Suppl. 2, S 264–S 265.
137. Mukhopadhyaya I., Hansen R., Nicholl C. et al. A Comprehensive Evaluation of Colonic Mucosal Isolates of *Sutterella wadsworthensis* from Inflammatory Bowel Disease. *PLOS ONE* 2011, 6, 10, c 27076.
138. Muldoon E., Epstein L., Logvinenko T. et al. The impact of cefepime as first line therapy for neutropenic fever on *Clostridium difficile* rates among hematology and oncology patients. *Anaerobe* 2013, 24, 79–81.
139. Murphy E., Frick I. Gram-positive anaerobic cocci-commensal and opportunistic pathogens. *FEMS Microbiol. Rev.* 2013, 37, 4, 520–553.
140. Musher D., Logan N., Bressler A. et al. Nitazoxanide versus Vancomycin in *Clostridium difficile* Infection: Randomized, Double-Blind Study. *CID* 2009, 48, 4, e 41–e 46.
141. Mylonakis E., Ryan E., Caldewood S. *Clostridium difficile* — Associated Diarrhea. *Arch. Intern. Med.* 2001, 161, 4, 525–533.
142. Nagy E. Anaerobic Infections. Update on Treatment Consideration. *Drugs* 2010, 70, 7, 841–858.

143. Nagy E., Urban E., Nord C. et al. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20 years of experience. Clin. Microbiol. Infect. 2011, 17, 3, 371–379.
144. Nanda N., Voskuhl G. Lung abscess caused *Clostridium ramosum*. J.Okla. State.Med.Assoc. 2006, 99, 4, 158-160
145. Nanjappa S., Shah S., Pabbathi S. *Clostridium septicum* Gas Gangrene in Colon Cancer: Importance of Early Diagnosis. Case Rep. Infect. Dis. 2015, Article ID 694247.
146. Nguyen M., Yu V., Morris A. et al. Antimicrobial Resistance and Clinical Outcome of Bacteroides Bacteremia: Findings of a Multicenter Prospective Observational Trial. CID 2000, 30, 6, 870–876.
147. Noone M., Tabaqchali M., Spillane J. *Clostridium novyi* causing necrotizing fasciitis in an injecting drug user. J. Clin. Pathol. 2002, 55, 1, 141–142.
148. Nordqvist G., Wallden A., Brorson N., Tham J. Ten years of treating necrotizing fasciitis. Infect. Dis. 2015, 47, 5, 319–325.
149. Novak A., Rubic Z., Dogas V. et al. Antimicrobial susceptibility of clinically isolated anaerobic bacteria in a University Hospital Center Split, Croatia in 2013. Anaerobe 2014, 31, 1–6.
150. O’Donoghue C., Kyne L. Update on *Clostridium difficile* infection. Cur. Opin. Gastroenterol. 2011, 27, 1, 38–47.
151. Ota-Tsuzuki C., Alves Mayer M. Collagenase production and hemolytic activity related to 16Sr RNA variability among Parvimonas micro oral isolates. Anaerobe 2010, 16, 38–42.
152. Pankush G., Applbaum P. Activities of Tizoxanide and Nitazoxanide Compared to Those of Five Other Thiazolides and Three Other Agents against Anaerobe Species. Antimicrob. Agents Chemother. 2006, 50, 3, 1112–1117.
153. Pantaleon V., Bouttier S., Soavelomandroso A. et al. Biofilms of *Clostridium species*. Anaerobe 2014, 30, 1–6.
154. Papaparaskavas J., Katsandri A., Pantazatou A. et al. Epidemiological characteristics of infections caused by *Bacteroides*, *Prevotella* and *Fusobacterium species*: A prospective observational study. Anaerobe 2011, 17, 113–117.
155. Perry A., Lambert P. *Propionibacterium acnes*: infection beyond the skin. Expert. Rev. Anti-Infect. Ther. 2011, 9, 12, 1149–1156.
156. Pham P., Bartlett J. Clindamycin. Johns Hopkins Antibiotic Guide, 2015.

157. Pilmis B., Israel J., Le Monnier A., Mizrahi A. Spondylodiscitis due to anaerobic bacteria about a case of *Parvimonas micra* infection. *Anaerobe* 2015, 34, 156–157.
158. Rafii F., Park M. Effect of gyrase mutation on the growth kinetics of ciprofloxacin-resistant strains of *Clostridium perfringens*. *Anaerobe* 2005, 11, 201–205.
159. Rechner P., Agger W., Mruz K., Cogbill T. Clinical Features of Clostridial Bacteremia: A Review from Rural Area. *CID* 2001, 33, 3, 349–353.
160. Reig M., Mir N., Baquero F. Penicillin Resistance in *Veillonella*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 5, 1210.
161. Riefler J., Kosov M., Belotserkovskiy M. The Treatment of a Gangrenous Leg. *CID* 2015, 61, 6, 1032–1033.
162. Riordan T. Human Infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis) with a Focus on Lemierre’s Syndrome. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007, 20, 4, 622–659.
163. Roberts A., Mullany P. Oral biofilms: a reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.* 2010, 8, 12, 1441–1450.
164. Roberts S., Shore K., Paviour S. et al. Antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in New Zealand: 1999–2003. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 57, 5, 992–998.
165. Rokas K., Johnson J., Beardsley J. et al. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated with Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *CID* 2015, 61, 6, 934–941.
166. Rocas I., Siquera J. Root Canal Microbiota of Teeth with Chronic Apical Periodontitis. *J. Clin. Microbiol.* 2008, 46, 11, 3599–3606.
167. Roe F. Toxicologic evaluation of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic, and teratogenic potential. *Surgery* 1983, 93, 2, 158–164.
168. Rosenblatt J., Edson R. Metronidazole. *Mayo Clin. Proc.* 1987, 62, 11, 1013–1017.
169. Rosental M., Rojzman A., Fran E. *Fingoldia magna* (formerly *Peptostreptococcus magnus*): An overlooked etiology for toxic shock syndrome? *Medical Hypotheses* 2012, 79, 2, 138–140.
170. Ryan J., Paul J., Curtis S., Patel N. *Clostridium novyi* infection: a fatal association with injecting drug users. *Emerg. Med. J.* 2001, 18, 2, 138–139.

171. Sadarangani S., Cunningham S., Jeraldo P. et al. Metronidasole- and Carbapenem-Resistant *Bacteroides thetaiotaomicron* isolates in Rochester, Minnesota, in 2014. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, 59, 7, 4157–4161.
172. Sakamoto M., Benno Y. Reclassification of *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides goldsteinii* and *Bacteroides merdae* as *Parabacteroides distasonis* gen. nov., comb. nov., *Parabacteroides goldsteinii* comb. nov. and *Parabacteroides merdae* comb. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2006, 56, Pt 7, 1599–1605.
173. Salomao R., Diamant D., Rigatto O. et al. Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock: management of the infectious agent, source control and antimicrobial treatment. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 2011, 23, 2, 145–157.
174. Samuelson J. Why Metronidazole Is Active against Bacteria and Parasites. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 7, 1533–1541.
175. Sardana K., Gupta T., Garg V., Ghunawat S. Antibiotic resistance to *Propionibacterium acnes*: worldwide scenario, diagnosis, and management. *Exp. Rev. Anti-infect. Ther.* 2015, 13, 7, 883–896.
176. Sattar A., Thommes P., Payne L. et al. SMT 19969 for *Clostridium difficile* infection (CDI): in vivo efficacy compared with fidaxomicin and vancomycin in the hamster model CDI. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015, 70, 6, 1757–1762.
177. Schuetz A. Antimicrobial Resistance and Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria. *CID* 2014, 59, 5, 698–705.
178. Schumacher U., Single B. Susceptibility of the Anaerobic Gram-negative Non-Sporulating Rod, *Bilophila wadsworthia* to Beta-Lactams, Beta-Lactamase Inhibitors, Meropenem, Metronidazole, Clindamycin and Quinolones. *Zent. Bl. Bakteriologie* 1998, 287, 4, 421–425.
179. Sears C. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a Rogue among Symbiotes. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009, 22, 2, 349–369.
180. Seifert H., Dalhoff A. German multicentre survey of the antibiotic susceptibility of *Bacteroides fragilis* group and Prevotella species isolated from intra-abdominal infections: results from PRISMA study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65, 11, 2405–2410.
181. Sharma H., Tal R., Clark N., Segars J. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. *Semin. Reprod. Med.* 2014, 32, 1, 43–49.
182. Sherrard L., Graham K., McGrath S. et al. Antibiotic resistance in *Prevotella species* isolated from patients with cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68, 10, 2369–2374.

183. Sherrard L., Schaible B., Graham K. et al. Mechanisms of reduced susceptibility and genotypic prediction of antibiotic resistance in *Prevotella* isolated from cystic fibrosis (CF) and non-CF patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014, 69, 10, 2690–2698.
184. Sherwood J., Fraser S., Citron D. et al. Multi-drugs resistant *Bacteroides fragilis* recovered from blood and severe leg wounds caused by improvised explosive device (IED) in Afghanistan. *Anaerobe* 2011, 17, 152–155.
185. Shyam D., Rapsang A. Fournier’s gangrene. *Surgeon* 2013, 30 1, 1–11.
186. Singer M., Deutschman C., Seymour C. et al. The Third International Consensus Definitions from Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016, 315, 8, 801–810.
187. Singh B., Chawla L. Aggressiveness — the key to a successful outcome in Fournier’s Gangrene. *MJAFI* 2004, 60, 2, 142–145.
188. Siqueira J., Rocas I. Microbiology and Treatment of Acute Apical Abscesses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, 26, 2, 255–273.
189. Smith J., Avdic E., Tamma P. et al. Risk Factors for Resistance to beta-Lactam / beta-Lactamase Inhibitors and Ertapenem in *Bacteroides* Bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, 59, 8, 5049–5051.
190. Smith C., Rocha E., Paster B. The Medically Important *Bacteroides spp.* in Health and Disease. *Prokaryotes* 2006, 7, cn 6.1, 381–427.
191. Snyderman D., Jacobus N., McDermott L. Evaluation of the in vitro activity of NVP-LMB 415 against clinical anaerobic isolates with emphasis on the *Bacteroides fragilis* group. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, 55, 6, 1024–1028.
192. Snyderman D., Jacobus N., McDermot L. et al. Lessons Learned from the Anaerobe Survey: Historical Perspective and Review of the Most Recent Data (2005–2007). *CID* 2010, 50, Suppl. 1, S 26–S 33.
193. Snyderman D., Jacobus N., McDermott L. et al. Update on resistance of *Bacteroides fragilis* group related species with special attention to carbapenem 2005–2009. *Anaerobe* 2011, 17, 147–151.
194. Snyderman D., McDermot L., Jacobus N. et al. U.S.-Based Sentinel Surveillance Study for the Epidemiology of *Clostridium difficile* — Associated Diarrheal Isolates and Their Susceptibility to Fidaxomicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, 59, 10, 6437–6443.
195. Song Y., Liu C., Finegold S. Development of a Flow Chart for Identification of Gram-Positive Anaerobic Cocci in the Clinical Laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2007, 45, 2, 512–516.

196. Stahlberg D., Barany F., Einarsson K. et al. Neurophysiologic Studies of Patients with Crohn's Disease on Long-Term Treatment with Metronidazole. *Scand. J. Gastroent.* 1991, 26, 2, 219–224.
197. Stein G., Goldstein J. Fluoroquinolones and Anaerobes. *CID* 2006, 42, 11, 1598–1607.
198. Stevens D., Aldape M., Bryant A. Life-threatening clostridial infection. *Anaerobe* 2012, 18, 254–259.
199. Stevens D., Bisno A., Chambers H. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2014, 59, 2, e 10–e 52.
200. Stevens D., Bryant A. The Role of Clostridial Toxins in the Pathogenesis of Gas Gangrene. *CID* 2002, 35, Suppl. 1, S 93–S 100.
201. Strober W., Fuss I., Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Invest.* 2007, 117, 3, 514–521.
202. Sullivan K. Fidaxomicin: A Macrocyclic Antibiotic for the Management of *Clostridium difficile* Infection. *Ann. Pharmacother.* 2010, 44, 2, 352–359.
203. Summanen P., Jousimies-Somer H., Menley S. et al. *Bilophila wadsworthia* Isolates from Clinical Specimens. *CID* 1995, 20, Suppl. 2, S 210–S 211.
204. Surawicz C., Brandt L., Binion D. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2013, 108, 4, 478–498.
205. Svensson A., LaSala P. Pathology Consultation on Detection of *Clostridium difficile*. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012, 137, 1, 10–15.
206. Tally F., Armfield A., Dowell V. et al. Susceptibility of *Clostridium ramosum* to Antimicrobial Agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974, 5, 6, 589–593.
207. Tanabe S., Bodet C., Grenier D. *Peptostreptococcus micros* cell wall elicits a pro-inflammatory response in human macrophages. *J. Endotoxin. Res.* 2007, 13, 3, 219–226.
208. Tena D., Losa C., Medina-Pascual M., Saez-Nietro J. Fournier's gangrene caused by *Actinomyces fukei*, *Fusobacterium gonidiaformans* and *Clostridium hathewayi*. *Anaerobe* 2014, 27, 14–16.
209. Textoris J., Wiramus S., Martin C., Leone M. Overview of antimicrobial therapy in intensive care units. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2011, 9, 1, 97–109.

210. Theron M., Rensburg J., Chalkley L. Nitroimidazole resistance gene (him B) in anaerobic Gram-positive cocci (previously *Peptostreptococcus spp.*). *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 54, 1, 240–242.
211. Ti T., Lee H., Khoo Y. Disposition of Intravenous Metronidazole in Asian Surgical Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 40, 10, 2248–2251.
212. Tickler I., Goering R., Whitmore J. et al. Strain Types and Antimicrobial Resistance Patterns of *Clostridium difficile* Isolates from the United States, 2011 to 2013. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014, 58, 7, 4214–4218.
213. Turner P., Edwards R., Weston V. et al. Simultaneous resistance to metronidazole, co-amoxiclav, and imipenem in clinical isolate of *Bacteroides fragilis*. *Lancet* 1995, 345, 8960, 1275–1277.
214. Uhle F., Chousterman B., Grutzmann R. et al. Pathogenic, immunologic, and clinical aspects of sepsis — Update 2016. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2016, 14, 10, 917–927.
215. UK Standards for Microbiology Investigations. Identification of Anaerobic Cocci. 2015, no. 3, — 29 p.
216. UK Standards for Microbiology Investigations. Identification of Anaerobic Gram Negative Rods. 2015, no. 2, — 22 p.
217. Veloo A., Elgersma P., Winkelhoff A. *Anaerococcus degenerii* sp. nov., isolated from human clinical specimens. *Anaerobe* 2015, 33, 71–75.
218. Veloo A., Vries E. Jean-Pierre H., Winkelhoff A. *Anaerococcus nagayae* sp. nov., isolated from human clinical specimens. *Anaerobe* 2016, 38, 111–115.
219. Veloo A., Winkelhoff A. Antibiotic susceptibility profiles of anaerobic pathogens in the Netherlands. *Anaerobe* 2015, 31, 19–24.
220. Veloo A., Welling G., Degener J. Antimicrobial Susceptibility of Clinical Relevant Gram-Positive Anaerobic Cocci Collected over a Three-Year Period in the Netherlands. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, 3, 1199–1203.
221. Venugopal A., Johnson S. Current State of *Clostridium difficile* Treatment. *CID* 2012, 55, Suppl. 2, 571–576.
222. Vickers R., Tillotson G., Goldstein E. et al. Ridinilazole: a novel therapy for *Clostridium difficile* infection. *Inter. J. Antimicrob. Agents* 2016, doi 10. 1016/j. ijantimicag. 2016.4.026.
223. Vickers R., Tillotson G., Nathan R. et al. Ridinilazole (RDZ) for *Clostridium difficile* Infection (CDI): Further Data from the CoDIFY Phase

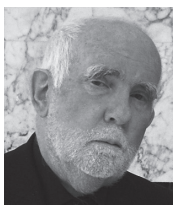
- Clinical Trial. Summit Therapeutics, 2016, ASM Microbe Boston, Abstract 440.
224. Visapaa J. Lack of Disulfiram-Like Reaction with Metronidazole and Ethanol. *Ann. Pharmacother.* 2002, 36, 6, 971–974.
 225. Viswanath B., Lakshmi G., Nagamani K., Dashetwar A. Multidrug-resistant *Bacteroides fragilis* isolated from a Case of Pyopneumothorax. *BJMMR* 2016, 12, 8, 1–6.
 226. Vorm E., Rosenstiel I., Spanjaard L., Dankert J. Gas Gangrene in an Immunocompromised Girl Due to a *Clostridium ramosum* Infection. *CID* 1999, 28, 7, 923–924.
 227. Waele J. Management of necrotizing skin and soft tissue infection. *Expert. Rev. Anti-Infect Ther.* 2012, 10, 7, 805–814.
 228. Walters P., Zuckerbraun B. *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Challenges and Management Strategies.* *Clin. Care Nurse* 2014, 34, 4, 24–33.
 229. Wareham D., Wilks M., Ahmed D. et al. Anaerobic Sepsis Due to Multidrug-Resistant *Bacteroides fragilis*: Microbiological Cure and Clinical Response with Linezolid Therapy. *CID* 2005, 40, 7, e 7–e 8.
 230. Wexler H. Bacteroides: the Good, the Bad, and the Nitty-Gritty. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007, 20, 4, 593–621.
 231. Wexler H., Molitoris D., Finegold S. In vitro Activity of Gatifloxain against 238 Strains of Anaerobic Bacteria. *Anaerobe* 2001, 7, 285–289.
 232. Wexler H., Molitoris E., Molitoris D., Finegold S. In vitro Activity of Moxifloxacin against 179 Strains of Anaerobic Bacteria Found in Pulmonary Infections. *Anaerobe* 2000, 6, 227–231.
 233. Wexler H., Reeves D., Summanen P. et al. *Sutterella wadsworthensis* gen. nov., sp. nov., Bile-Resistant Microaerophilic Campylobacter gracilis-Like Clinical Isolates. *Inter. J. System. Bacteriol.* 1996, 46, 1, 252–258.
 234. Wibo I., Bossche D., Soetens O. et al. Fourth Belgian multicentre survey of antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014, 69, 2, 155–161.
 235. Wolf L., Gorbach S., Granowitz E. Extraintestinal *Clostridium difficile*: 10 years experience tertiary-care hospital. *Mayo Clin. Proc.* 1998, 73, 10, 943–947.
 236. Xu X., Liu J., Gao T. et al. Pathogen characteristics and its sensitivity against antimicrobial agents in fatal bacterial granuloma after eye lid trauma. *Int. J. Ophthalmol.* 2011, 4, 4, 410–412.

237. Yim J., Lee Y., Kim M. et al. Antimicrobial Susceptibility of Clinical Isolates of *Bacteroides fragilis* Group Organisms Recovered from 2009 to 2012 in a Korean Hospital. *Ann. Lab. Med.* 2015, 35, 1, 94–98.
238. Young M., Aronoff D., Engleberg N. Necrotizing fasciitis: pathogenesis and treatment. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2005, 3, 2, 279–294.
239. Young B., Harumi O., Marimuthu K. The Uncertain Benefits of Combination Therapy for *Clostridium difficile* Infection. *CID* 2016, 62, 6, 809–810.
240. Zar F., Bakkangari S., Moorthi K., Davis M. A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. *CID* 2007, 45, 3, 302–307.

РАБОТЫ М. С. ПОЛЯКА ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ ПО ПРОБЛЕМЕ «АНТИБИОТИКИ И АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ»

- Антибиотикотерапия. Теория и практика. СПб., 2010. 424 с.
- Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии. СПб., 2012. 242 с.
- Роль микробиологической службы в обеспечении эффективной антибиотикотерапии на современном этапе. «Современная лаборатория», 2014, 3, 51–55
- Антибиотикотерапия проблемных инфекций. Преодоление резистентности. СПб., 2015, 486 с.
- Антибиотики в офтальмологии (Совместно с И. Н. Околовым и Ю. И. Пироговым). СПб., 2015. 352 с,
- Актуальные проблемы антибиотикотерапии в офтальмологии. (Совместно с И. Н. Околовым). СПб., 2016. 46 с.
- Антибиотики в лечении анаэробных заболеваний. СПб., 2017. 192 с.

ОБ АВТОРЕ



Поляк Марк Соломонович – доктор медицинских наук, профессор. Выпускник 1-го Московского медицинского института (1954 г.). С 1960 года – сотрудник, а с 1973 по 2005 год – руководитель лаборатории химиотерапии и экспериментальной микробиологии Санкт-Петербургского (Ленинградского) института антибиотиков и ферментов медицинского назначения. В настоящее время – научный консультант Научно-исследовательского центра фармакотерапии (НИЦФ)

Автор более 320 печатных научных работ, в том числе 10 монографий и ряда научно-методических изданий.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Глава 1 Антибиотикотерапия инфекций, вызванных облигатно анаэробными бактериями: предпосылки и проблемы (вместо введения).....	6
Глава 2 Болезнетворные облигатно анаэробные бактерии и их чувствительность к антибиотикам.....	21
Глава 3 Антимикробные препараты для профилактики и терапии анаэробных инфекций.....	88
Глава 4 Клиническая практика применения антибиотиков при анаэробных инфекциях.....	133
Литература.....	170

Научное издание

Марк Соломонович Поляк

**АНТИБИОТИКИ В ЛЕЧЕНИИ
АНАЭРОБНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Корректор *А.М. Никитина*

Оригинал-макет, дизайн обложки *Л.Е. Голод*

Подписано в печать 03.04.2017. Формат 60×90^{1/16}

Бумага офсетная. Печать офсетная

Усл.-печ. л. 12. Тираж 200 экз. Заказ № 890

Издательство «Нестор-История»

197110 СПб., Петрозаводская ул., д. 7

Тел. (812)235-15-86

e-mail: nestor_historia@list.ru

www.nestorbook.ru

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства «Нестор-История»

Тел. (812)622-01-23