

11. Chan, G.M., Hoffman K., McMurray M. // *J. Bone Miner. Res.* - 1991. - Vol. 6. - P. 240-242.
12. Dawson P.A., Kelly T.E., Marini J.C. // *J. Bone Miner. Res.* - 1999. - Vol. 14. - P. 449-455.
13. Dent C.E., Friedman M. // *Q. J. Med.* - 1965. - Vol. 34. - P. 177-210.
14. Fiona E.A., Charlotte E. // *J. Bone Miner. Res.* - 2002. - Vol. 17. - P. 1273-1279.
15. Gaudry J., Deslandre J., Mazdra K et al. // *Arch. Pediatr.* - 1999. - Vol. 6. - No. 8. - P. 859-862.
16. Genant H.K., Njeh C.F. // *Current Orthopaedics.* - 1999. - Vol. 13. - P. 144-155.
17. Glorieux F.N., Norman M.E., Travers R. // *Proceedings of the fourth international symposium on osteoporosis and consensus development conference.* - Hong Kong, 1993. - P. 200-202.
18. Gowen M., Wood D.D., Ihrle E.J. et al. // *Nature.* - 1983. - Vol. 306. - P. 378-380.
19. Johnston C.C., Miller J.Z., Slemenda C.W. et al. // *New Engl. J. Med.* - 1992. - Vol. 327. - P. 82-87.
20. Jowsey J., Johnson K.A. // *J. Pediatr.* - 1972. - Vol. 81. - P. 511-517.
21. Khosla S., Lufkin E.G., Hodgson S.F. et al. // *Bone.* - 1994. - Vol. 15. - P. 551-555.
22. Lloyd T., Kieselhorst K., Kulin H. et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1992. - No. 7. - P. 136-138.
23. Mora S., Pitukcheewanont P., Kaufman F.R. // *J. Bone Miner. Res.* - 1999. - No. 14. - P. 271-275.
24. Rauch F., Travers R., Normann M.E. et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 2000. - Vol. 15, No. 5. - P. 957-963.
25. Seeman E. // *Osteoporosis.* - San Diego: Academic Press, 1996. - P. 577-597.
26. Slemenda C.W., Miller J.Z., Hui S.L. et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1991. - Vol. 6. - P. 1227-1233.
27. Smith R. // *J. Bone Joint. Surg.* - 1980. - Vol. 62. - P. 417-427.
28. Szulc P., Seeman E., Delmas P.D. // *Osteoporosis Int.* - 2000. - No. 11. - P. 281-294.
29. Villaverde V., De Inicencio J., Merino R. et al. // *J. Rheumatol.* - 1998. - Vol. 25. - No. 1. - P. 173-176.
30. Welten D.C., Kemper H.C.G., Post G.B. et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1994. - Vol. 9. - P. 1089-1096.

Поступила в редакцию 28.10.04.

JUVENILE OSTEOPOROSIS: A MYTH OR REALITY?

E.A. Kochetkova, O.Yu. Bubnov, T.G. Vasileva
Vladivostok State Medical University, Vladivostok Branch of
the Tomsk Research Centre of Medical Genetics of the Siberian
Branch of Russian Academy of Medical Sciences

Summary — This paper presents a literature review related to juvenile osteoporosis. Researching into both mechanism of pathogenesis of this disease and metabolic disorders in childhood and adolescence is essential to take therapeutic measures betimes. Long-term medical treatment that is required until the peak osseous mass values correspond to regular ones will make for better quality of patients' life and decrease of fracture risk. In general, this will have considerable social and economic effect.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 5-9.

УДК 616.24-002-022.3-085.33

Е.В. Елисеева, О.С. Петрова, Д.Н. Кириллин,
Е.Ф. Романченко

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ПОДХОДАХ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Владивостокский государственный медицинский
университет

Ключевые слова: госпитальная пневмония,
антибиотикотерапия, карбапенемы.

Госпитальная (нозокомиальная, внутри больничная) пневмония (ГП) занимает второе место в общей структуре нозокомиальных инфекционных осложнений. Частота ГП в отделениях реанимации и интенсивной терапии составляет, по данным различных авторов, от 15-18% [25] до 40% [12, 16], а смертность при данной патологии достигает от 33-71% [9]. Столь значительная, несмотря на объективные достижения антимикробной химиотерапии, смертность закономерно делает ГП объектом пристального внимания исследователей и врачей различных специальностей.

Согласно принятому на сегодняшний день определению, под ГП понимается пневмония, верифициро-

ванная на основе рентгенологических, клинических, физикальных, лабораторных и микробиологических критериев через 48 часов с момента госпитализации больного при исключении инфекций, которые находились на момент поступления в инкубационном периоде [1,5,7].

Для обозначения пневмонии, развившейся на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в англоязычной литературе пользуются термином «вентилятор-ассоциированная пневмония» (ВАР). Частота развития ГП при проведении искусственной и вспомогательной вентиляции легких весьма значительна и составляет в среднем 65% [1, 21], а общий уровень смертности превышает 50% [11, 17]. Так, по данным многоцентрового исследования, проведенного в Европе, пневмонии на фоне ИВЛ после плановых операций встречаются в среднем в 6% случаев, у больных травматологического профиля — в 19%, а при проведении ИВЛ более 48 часов — в 22% [1, 11]. Частота пневмонии при проведении ИВЛ у больных с респираторным дистресс-синдромом наиболее высока и достигает 55%; при его отсутствии — 22% [1]. У хирургических больных, оперированных в экстренном порядке по поводу гнойно-воспалительных и деструктивных заболеваний органов брюшной полости, в случае ИВЛ, проводящейся длительно ввиду тяжести состояния, пневмония развивается в 34,5% случаев, в то время

как у пациентов, которым длительная ИВЛ не проводилась, ее частота не превышает 15% [21]. Столь широкая вариабельность показателей обусловлена, по-видимому, отсутствием единой системы статистического учета, расхождениями, связанными с использованием диагностических критериев, а также различиями, связанными с особенностями эпидемиологической ситуации в различных отделениях и стационарах.

Патогенез ГП является мультифакторным (рис. 1). Этиологическое значение в ее возникновении имеет условно-патогенная и грамотрицательная флора. При ИВЛ и ГП, развившейся на фоне предшествующей антибиотикотерапии, ведущая роль принадлежит госпитальным штаммам *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. *P. aeruginosa* отвечает за развитие ГП приблизительно в 17% случаев, при синегнойной этиологии процесса летальность достигает 80% [4]. При аспирационной пневмонии, возникающей у пациентов с нарушением сознания, возбудителями могут быть анаэробы. Встречаемость *S. aureus* составляет от 2,7 до 30% [1,9]. Разброс этиологических показателей значительно варьирует в различных регионах и отдельных стационарах, поскольку изменения микрофлоры верхних дыхательных путей зависят от многих факторов: предшествующая антибиотикотерапия, наличие или отсутствие иммунодефицита, прием глюкокортикоидов, ИВЛ, нали-

чие бронхоэктазов, муковисцидоз, сахарный диабет, почечная недостаточность, характер оперативного вмешательства, особенности внутрибольничного «микробного пейзажа» и т.д. [1,4, 12] (табл. 1).

Таким образом, этиология ГП значительно отличается от таковой при внебольничной пневмонии. Действительно, для последней характерны ограниченный перечень возбудителей, предсказуемый уровень резистентности в пределах обширных географических регионов, возможность проведения обоснованной эмпирической терапии. Напротив, для ГП характерны весьма значительное разнообразие этиологических агентов, невозможность предсказания локального уровня резистентности без адекватного микробиологического мониторинга и, как следствие, — большие трудности в разработке универсальных лечебных рекомендаций, в частности, протоколов антимикробной фармакотерапии.

Проблема антибактериальной терапии ГП является одной из наиболее значимых. Дополнительная сложность при выборе антибиотика первого ряда заключается в том, что выбор этот, как правило, осуществляется эмпирически, поскольку идентификация возбудителя требует времени, а в ряде клинических ситуаций решение вопроса о тактике антибактериальной терапии не допускает отсрочки [2, 3, 14]. В то же время антибиотики, применявшиеся многие годы, часто оказываются неэффективными из-за развившейся



Рис. 1. Принципиальная схема патогенеза нозокомиальной пневмонии (по М.Н. Kollef, 2003).

Таблица 1

Этиология ГП в зависимости от факторов риска

Факторы риска	Этиология
Ранние вентиляционные пневмонии (не позднее 5-7 суток ИВЛ)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , энтеробактерии
Поздние вентиляционные пневмонии (более 7 суток ИВЛ)	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> (в том числе метициллинорезистентный), энтеробактерии
Операция на органах брюшной полости, аспирация	Анаэробы
Черепно-мозговая травма, кома, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, катетеризация сосудов, грипп	<i>S. aureus</i>
Иммуносупрессия (цитостатики, глюкокортикоиды, нейтропения)	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Legionella spp.</i>
Пребывание в отделении интенсивной терапии, ИВЛ, предшествующее лечение глюкокортикоидами, антибиотиками, бронхоэктазы	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i>
Муковисцидоз	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>

резистентности к ним микроорганизмов [8, 20]. Ситуация усугубляется тем, что врачи пытаются сохранить наиболее эффективные препараты в качестве «резерва», в результате чего эти антибиотики назначаются несвоевременно, когда развиваются тяжелые осложнения [4, 6]. Отсроченная коррекция антибактериальной терапии сопровождается повышением смертности более чем в 2,5 раза [19].

Оптимизация стартовой эмпирической терапии при ГП может быть достигнута путем максимального расширения спектра активности ее режима с последующей оптимизацией на основании данных микробиологического исследования. В последние годы в клиническую практику были внедрены новые высокоэффективные антибиотики с широким спектром действия, в результате чего появилась возможность проведения монотерапии ГП, что снижает риск нежелательных лекарственных взаимодействий, частоту осложнений терапии, уменьшает время введения лекарств, облегчает работу медперсонала и снижает затраты на лечение [6, 23]. Требования, предъявляемые к антибактериальному препарату для эмпирической монотерапии тяжелых госпитальных инфекций, включают широкий спектр антибактериальной активности, охватывающий основных возбудителей (*Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *P. aeruginosa*, анаэробов), стабильность к бактериальным бета-лактамазам, хорошее проникновение в ткани, удобство дозирования и хорошую переносимость [6]. К таким препаратам относятся бета-лактамный антибиотики группы карбапенемов — меропенем и имипенем.

Начало клинического применения карбапенемов относится к середине 80-х годов XX века, когда был создан имипенем. Спустя несколько лет был разработан новый карбапенем — меропенем. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что меропенем отвечает всем требованиям, предъявляемым к антибактериальным средствам,

для лечения ГП, применяемым эмпирически или после установления природы возбудителя [10]. Препарат обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении большинства возбудителей нозокомиальных инфекций, устойчив к действию Р-лактамаз, имеет оптимальные фармакокинетические характеристики и обладает выраженным постантибиотическим эффектом в отношении *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis* и *B. fragilis*. Меропенем рассматривается как один из наиболее активных антибиотиков в отношении *P. aeruginosa*.

Благодаря широкому спектру антибактериальной активности меропенема в отношении грамположительных, грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов, его применяют в качестве монотерапии для лечения инфекций брюшной полости, у лихорадящих больных с нейтропенией, при менингите, септицемии, инфекциях нижних дыхательных путей (в том числе у больных муковисцидозом), а также при инфекциях мочевых путей, кожи и ее структур, акушерских и гинекологических инфекциях. В сравнительных исследованиях, посвященных применению меропенема у больных ГП, доказаны его преимущества перед цефтазидимом [13, 14], цефотаксимом и цефтриаксоном [15]. При тяжелых генерализованных инфекциях применение меропенема является более эффективным, чем сочетание цефтазида с тобрамицином [24]. Монотерапия этим антибиотиком является оптимальной для лечения фебрильных больных с нейтропенией, эмпирической терапии тяжелых пневмоний [11] и сепсиса [25]. Клиническая эффективность меропенема в режиме монотерапии при ГП составляет 73 % [22]. Учитывая высокую активность меропенема в отношении *P. aeruginosa* и наименьшую частоту резистентности среди всех антибактериальных средств, он может рассматриваться как наиболее надежный препарат при лечении ГП синегнойной этиологии.

Традиционно существует два подхода к использованию данной группы препаратов. Первый

предусматривает использование карбапенемов в качестве антибиотиков резерва. Второй — в назначении карбапенемов эмпирически как препаратов первого ряда при лечении крайне тяжелых бактериальных инфекций, когда неизвестна природа возбудителя или предполагается его резистентность.

Ibrahim et al. [18] предложили использовать комбинацию карбапенема и ванкомицина для стартовой эмпирической терапии ГП с последующей (в течение 48 часов) коррекцией лечения на основе микробиологических данных. Указанная комбинация обеспечивает наиболее широкий спектр антибактериальной терапии за счет высокой активности карбапенемов в отношении грамотрицательной, грамположительной и анаэробной флоры, с одной стороны, и активности ванкомицина в отношении резистентной грамположительной флоры — с другой. Внедрение данного протокола позволило авторам в два раза повысить адекватность стартовой эмпирической терапии при ГП. Вследствие повышения эффективности лечения было достигнуто двукратное снижение продолжительности антибиотикотерапии, а за счет снижения циркуляции резистентной флоры в три раза уменьшилось количество повторных эпизодов заболевания [18].

Несмотря на довольно продолжительное применение карбапенемов в клинике, устойчивость к ним развивается редко. На Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ECCMID) объявлены пятилетние результаты исследования MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) — исследовательской программы по глобальному изучению и мониторингу случаев резистентности различных патогенных штаммов бактерий к антибиотикам. Результаты исследования свидетельствуют, что меропенем в течение последних пяти лет продолжает сохранять свой ультраширокий спектр активности в отношении различных штаммов бактерий при отсутствии роста резистентности [23].

Таким образом, меропенем является адекватным и эффективным средством выбора терапии жизнеугрожающих инфекций, в том числе ГП. Данный антибиотик может использоваться как препарат резерва в случае неэффективности стартовой терапии и назначаться в качестве препарата первого ряда для терапии больных, находящихся в критическом состоянии: АРАСНЕ II>15, поздняя (свыше 5 суток) вентилятор-ассоциированная пневмония, нейтропения. В качестве средства первого ряда этиотропной терапии меропенем назначается при ГП, вызванной *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* и *Enterobacteriaceae*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра [6, 22].

Литература

1. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. // *Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких хирургических больных*. — М.: 2000.
2. Ноников В.Е. // *В мире лекарств*. — 1998. — № 1. — С. 8-17.

3. Ноников В.Е. // *Русский медицинский журнал*. — 1997. — Т. 5, № 24. — С. 1568-1578.
4. *Рациональная антимикробная фармакотерапия* / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтера, 2003.
5. Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудина С.А. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1998. — № 1. — С. 4-14.
6. Яковлев С.В., Яковлев В.П., Деревянко И.И. и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1998. — № 1. — С. 15-24.
7. Яковлев С.В. // *Пульмонология*. — 1997. — Прил. — С. 49-57.
8. Aoun M., Klastersky J. // *Drugs*. — 1991. — Vol. 42. — P. 962-973.
9. Bowton D.L. // *Amer. Col. Chest Phys.* — 1999. — Vol. 115. — P. 28-33.
10. Brown E. // *J. Antimicrobial Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 40, No. 4. — P. 463-468.
11. Celis R., Torres A., Gatell J. et al. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 93. — P. 318-324.
12. Fagon J.A., Chastre J., Vuagnot A. et al. // *J. Am. Med. Assoc.* — 1996. — Vol. 275, No. 11. — P. 866-869.
13. Finch R., Pemberton K., Gildon K. // *J. Chemotherapy*. — 1998. — Vol. 10, No. 1. — P. 35-46.
14. Finch R., Woodhead M. // *Drugs*. — 1998. — Vol. 55, No. 1. — P. 31-45.
15. Fink M.P., Snyderman D.R., Niederman M.S. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1994. — Vol. 83. — P. 547-557.
16. Graven D., Steger K. // *Ibid.* — 1995. — Vol. 108, No. 2. — P. 15-16S.
17. Graven D., Steger K. // *Semin. Respir. Infect.* — 1996. — Vol. 11, No. 1. — P. 32-53.
18. Ibrahim et al. // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 1109-1115.
19. Iregui et al. // *Chest*. — 2002. — Vol. 122. — P. 262-268.
20. Janknegt R., van der Meer JWM. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1994. — Vol. 33. — P. 169-177.
21. Kollef M.H., Silver P. // *Respir. Care*. — 2003. — Vol. 40, No. 11. — P. 1130-1140.
22. Meropenem — efficacy in the management of critically ill patients. — Zeneca Pharmaceuticals. — Data on file.
23. Patzer J., Dzierzanowska D. // *ECCMID, 2002*. — P. 789.
24. Sieger B., Berman S., Geckler R., Farkas S. // *Critical Care Medicine*. — 1997. — Vol. 25, No. 10. — P. 1663-1670.
25. Young L. // *Clinical Microbiology and Infection*. — 1997. — Vol. 3, Suppl. 4. — P. 4S60-4S65.

Поступила в редакцию 28.05.05.

CONTEMPORARY DATA ABOUT ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA. MODERN APPROACHES OF ANTIBIOTIC THERAPY
E. V. Eliseeva, O. S. Petrova, D. N. Kirillin, E. F. Romanchenko
Vladivostok State Medical University

Summary — Etiology and pathogenesis of nosocomial pneumonia are observed. New principles of starting empirical antibiotic therapy are presented. Advantages of meropenem starting pharmacotherapy of nosocomial pneumonia are discussed and substantiated in our article.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 9-12.