

УДК 616.98:579.843.98

Сибирская язва

Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, С.М. Захаренко

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Возбудитель сибирской язвы наряду с вирусом натуральной оспы и *Yersinia pestis* является одним из наиболее эффективных агентов, которые могут быть использованы в качестве биологического оружия. Об этом свидетельствуют события, связанные с биотеррористическими актами в США осенью 2001 г. В настоящей статье рассматриваются вопросы этиологии, эпидемиологии и патогенеза инфекции, вызванной *B. anthracis*. Подробно описана клиническая картина различных форм болезни и представлены основные критерии ее диагностики. Проанализированы методы

лабораторного подтверждения диагноза. Особое внимание уделено вопросам лечения сибирской язвы как в естественных условиях, так и в условиях применения *B. anthracis* в качестве биологического оружия. Обсуждаются также вопросы плановой и экстренной вакцинации. Изложены рекомендации по проведению превентивной антибактериальной терапии лиц, подвергшихся воздействию бактериального аэрозоля.

Ключевые слова: сибирская язва, *Bacillus anthracis*, биологическое оружие, биотерроризм, фторхинолоны, сибиреязвенная вакцина.

The Anthrax

Yu.V. Lobzin, V.M. Volzhanin, S.M. Zakharenko

Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Anthrax, along with smallpox and plague, is considered one of the most potential biological warfare agents. It has been proved during the recent bioterroristic events in the USA in the fall last year. This article presents the questions of etiology, epidemiology and pathogenesis of *Bacillus anthracis* infection. Clinical features of the different forms and major criteria for diagnosis of anthrax are described in details. Different microbiological diagnostics for confirmation of anthrax infection are analyzed.

Management of the naturally occurring anthrax as well as patients with anthrax in mass casualty setting is emphasized. Routine preexposure and post-exposure vaccination are also discussed. Recommendations for postexposure prophylaxis following an aerosol exposure to *B. anthracis* spores are presented.

Key words: anthrax, *Bacillus anthracis*, bio-weapon, bioterrorism, fluoroquinolones, anthrax vaccine.

Контактный адрес:
Валерий Михайлович Волжанин
Тел.: (812) 248-3381
Эл. почта: 12160603@gelio.spb.ru

Сибирская язва (anthrax, pustula maligna) – острая инфекционная болезнь, протекающая преимущественно в виде кожной формы, реже наблюдаются ингаляционная и гастроинтестинальная формы.

Ежегодно в мире регистрируется от 2000 до 20 000 случаев заболеваний сибирской язвой [1]. Болезнь широко распространена во многих странах Африки, Азии, Южной и Центральной Америки, Среднего Востока и Карибского бассейна; в США и странах Европы наблюдаются единичные случаи. Вместе с тем сообщения о вспышках сибирской язвы появляются регулярно во всех частях мира, в том числе и в европейских странах [2, 3, 4, 5]. В 95% sporadic случаев сибирской язвы, регистрирующихся в том числе и в эндемичных регионах, наблюдается кожная форма болезни.

Bacillus anthracis является одним из наиболее вероятных патогенов, используемых для создания высокоэффективного бактериологического оружия [6]. Особую актуальность эта инфекция приобрела после появления сообщений о применении спор этого микроорганизма в качестве бактериологического оружия в США осенью 2001 г. По данным *Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC)* по состоянию на 5 декабря 2001 г., в США зарегистрированы 22 случая сибирской язвы. У 18 пациентов диагноз был подтвержден, у 4 установлен предварительный диагноз. Были зарегистрированы 11 случаев легочной и 11 случаев кожной формы болезни; из них 5 пациентов с ингаляционной формой сибирской язвы умерли [7]. Новых случаев заболеваний пока не зарегистрировано.

Научный и практический интерес к проблемам, связанным с сибирской язвой, достаточно высок. Только на изучение генома *B. anthracis* одним из научных центров США в 2001 г. было выделено 200 тыс. долларов США [8].

Исторические сведения

Под различными названиями сибирская язва известна еще со времен Гиппократа. Русский врач Н. Ножевщиков в 1762 г. описал кожную форму болезни. Современное название «сибирская язва» предложено С.С. Андриевским, который в 1788 г. опытом самозаражения доказал идентичность этой болезни у животных и человека.

Возбудитель сибирской язвы впервые был обнаружен в 1849–1850 гг. одновременно в России, Франции и Германии, а чистую его культуру впервые выделил Р. Кох в 1876 г.

Этиология

Возбудитель сибирской язвы – *Bacillus anthracis* – принадлежит к семейству *Bacillaceae* и представ-

ляет собой аэробную грамположительную палочку длиной 6–10 мкм и шириной 1–2 мкм, неподвижную, образующую споры и капсулу. Образование капсулы кодируется плазмидой 60 kDa.

B. anthracis хорошо растет на простых питательных средах и кровяном агаре, не требует использования специальных культуральных методик и образует характерные колонии в виде «головы медузы». На агаре Мак-Конки и других селективных питательных средах, содержащих соли желчных кислот, микроорганизм не растет. Культуры возбудителя не обладают гемолитическими свойствами.

Вегетативные формы *B. anthracis* быстро погибают в анаэробных условиях, при нагревании и действии дезинфицирующих средств. Споры *B. anthracis* имеют центральное расположение в клетке и являются термостабильными. Как и у многих других представителей рода *Bacillus*, они обладают высокой устойчивостью к действию факторов внешней среды и могут сохраняться в почве многие десятки лет.

Капсула *B. anthracis* состоит из поли- γ -D-глутаминовой кислоты и может быть легко обнаружена при соответствующем окрашивании препаратов.

B. anthracis продуцирует 3 термолабильных белка: *отечный фактор (EF)*, *летальный фактор (LF)* и *протективный антиген (PA)*, каждый из которых в отдельности не обладает патогенными свойствами; токсический эффект возникает лишь в комбинации друг с другом. К капсуле, отечному и летальному токсинам и протективному антигену в организме человека и животных вырабатываются специфические антитела.

Лабораторная идентификация *B. anthracis* основана на следующих критериях: наличие капсулы, отсутствие подвижности, каталазная активность, чувствительность к пенициллину, способность к образованию эндоспор в аэробных условиях. Для дифференциальной диагностики микроорганизмов рода *Bacillus* существуют различные коммерческие тест-системы, например API 20E и автоматический биохимический анализатор Vitek (bioMerieux, Франция) [9].

Эпидемиология

Основным резервуаром возбудителя сибирской язвы является почва. Споры *B. anthracis* могут годами персистировать в ней, сохраняя жизнеспособность и патогенные свойства. В течение этого времени они представляют собой потенциальный источник инфекции для крупного рогатого скота, но в то же время для человека не представляют непосредственного риска развития заболевания даже в регионах с высокой контаминацией почвы данным возбудителем. Это, в частности, связано с образова-

нием крупных агрегатов спор размером более 6 мкм с компонентами почвы, неспособных проникать в терминальные отделы дыхательных путей, а также с высокой минимальной инфицирующей дозой, составляющей 8000–10 000 спор. Споры попадают в организм преимущественно травоядных животных, где превращаются в вегетативные формы, которые способны вызвать болезнь.

Источником инфекции чаще всего являются домашние животные – крупный рогатый скот, овцы, козы, верблюды, свиньи. Человек может заразиться при уходе за инфицированными животными, забое скота, обработке мяса и при контакте с контаминированными продуктами животноводства (шкура, кожа, меховые изделия, шерсть, щетина). Заражение носит преимущественно профессиональный характер. Споры проникают в кожу через микротравмы и ссадины, что приводит к развитию кожной формы болезни. При алиментарном пути поступления возбудителя, например при употреблении сырого или недостаточно термически обработанного мяса инфицированных животных, возникает орофарингеальная или кишечная (гастроинтестинальная) форма сибирской язвы.

От животного к человеку инфекция может передаваться и аэрогенным путем, в частности при вдыхании инфицированной пыли, костной муки, что наблюдается в настоящее время крайне редко. В этих случаях возникает ингаляционная форма сибирской язвы. Согласно данным Лабораторной службы системы здравоохранения Великобритании, не исключается возможность передачи инфекции от человека к человеку путем непосредственного контакта с участками поражения у пациента с кожной формой сибирской язвы [10]. В то же время подчеркивается, что пока не зарегистрированы случаи передачи инфекции от человека к человеку аэрогенным путем.

***B. anthracis* как агент биологического оружия**

Применение спор сибирской язвы в качестве биологического оружия обусловлено относительной легкостью получения большого количества биологического материала, возможностью его скрытого применения, высокой эффективностью [6]. Наиболее вероятный способ применения сибирской язвы в виде бактериологического оружия – распыление аэрозоля, содержащего жизнеспособные споры возбудителя. В связи с этим среди пораженных будут преобладать пациенты с легочной формой болезни, сопровождающейся высокой летальностью [11].

По официальным данным, возбудителем сибирской язвы как агентом бактериологического ору-

жия обладают Великобритания, Япония, Ирак, Россия и США. Однако, по оценкам экспертов, на сегодняшний день как минимум 17 стран или уже располагают готовым биологическим оружием, или завершают разработки в этой области [12].

Расчетной ID_{50} для человека принято считать 8000–10 000 спор [13]. Экспертами ВОЗ вычислено, что через 3 дня после применения 50 кг спор возбудителя на протяжении двухкилометровой зоны по направлению ветра в сторону города с населением 500 000 человек будут поражены 125 000 (25%) жителей с 95 000 (76%) летальных исходов [13].

Заражение людей сибирской язвой, связанное с ингаляционным путем поступления возбудителя в организм, описано также как результат аварийных ситуаций в специальных лабораториях, занимающихся разработкой биологического оружия [14, 15].

С помощью генной инженерии возможно встраивание генов, кодирующих синтез токсинов у *B. anthracis*, в геном других микроорганизмов рода *Bacillus*, например *B. cereus* [16]. В то же время пока не разработано эффективных вакцин, способных защитить от инфекции, вызванной *B. cereus*. Более того, возможна селекция штаммов *B. anthracis*, обладающих устойчивостью к различным антимикробным препаратам.

Токсины

Для того чтобы штамм *B. anthracis* был достаточно вирулентным, он должен продуцировать оба токсина (летальный и отечный) и обладать способностью к образованию капсулы. Такие штаммы имеют в своем составе две плазмиды патогенности:

- рХО1 – кодирует синтез токсинов;
- рХО2 – отвечает за образование антифагоцитарной капсулы, позволяющей возбудителю избежать воздействия иммунной системы [17, 18].

Выработка этих факторов патогенности зависит от ряда условий: концентрации в окружающей среде гидрокарбонатов, определенного температурного режима и др. [19]. Как указывалось, *B. anthracis* вырабатывает три термолабильных белка:

- протективный антиген;
- летальный фактор;
- отечный фактор.

Последние 2 белка попарно соединяются с протективным антигеном и образуют 2 экзотоксина, известных как летальный и отечный токсины. Отечный токсин состоит из отечного фактора (89 кД) и протективного антигена (83 кД). Летальный токсин, в свою очередь, также состоит из двух компонентов – летального фактора (90 кД) и протективного антигена [20]. Протективный антиген,

выполняя роль молекулы-переносчика, является необходимым компонентом при реализации токсических эффектов, обусловленных обоими токсинами.

Основная функция протективного антигена – формирование в мембране клетки каналов. Через них внутрь проникают остальные компоненты токсина – отечный и летальный факторы. На первом этапе протективный антиген связывается со специфическими рецепторами на поверхности мембраны клеток млекопитающих – главным образом макрофагов. Они называются АТХ-рецепторами (*anthrax toxin receptor*) и относятся к мембранным белкам I типа [21]. После закрепления на мембране клетки-мишени под действием мембранной протеазы происходит олигомеризация протективного антигена с образованием гептамера (63 кД), который последовательно связывается с отечным или летальным фактором [22]. Образовавшийся комплекс проникает в цитоплазму клетки посредством рецепторопосредованного эндоцитоза.

В настоящее время с помощью генно-инженерных методов получен дефектный (мутантный) протективный антиген. Введение экспериментальным животным такого антигена предотвращает развитие болезни из-за нарушения встраивания собственного протективного антигена *B. anthracis* в мембрану клетки-мишени [23].

Летальный токсин – основной фактор патогенности *B. anthracis* – является одной из ведущих причин смерти инфицированных животных. Внутривенное введение его крысам в эксперименте приводит к гибели животных менее чем через 38 мин [24]. Обладая выраженной протеолитической активностью, летальный токсин в сочетании с отечным индуцирует лизис макрофагов, вызывает отек и ингибирует рост клеток в культуре тканей.

После связывания с рецепторами на поверхности макрофагов летальный токсин индуцирует поглощение клеткой кальция и нарушает внутриклеточный синтез макромолекул. Воздействуя на протенинфосфатазы, летальный токсин вызывает апоптоз и некроз клеток, что в конечном итоге приводит к быстрому, в течение 2 ч, лизису макрофагов [25].

Летальный фактор является цинкзависимой протеазой, имеет сложную химическую структуру и состоит из 4 доменов, каждый из которых выполняет специфическую функцию [26].

Отечный фактор представляет собой кальций- и кальмодулинзависимую аденилатциклазу [27, 28], при участии которой синтезируется цАМФ в цитоплазме эукариотических клеток.

Компоненты токсинов *B. anthracis* обладают способностью блокировать фагоцитоз опсонизированных бактерий. Наряду с подавлением фагоцитоза

оба токсина в комбинации ингибируют кислородозависимые бактерицидные системы полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов) [16].

Эффекты летального токсина реализуются через активацию ряда цитокинов, в том числе интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, выделяемых из поврежденных макрофагов и приводящих к нарушению свертывающей системы крови, а также способствующих развитию септического шока и распространенного отека тканей.

Применение антагонистов рецепторов интерлейкина-1 позволяет частично блокировать эффекты летального токсина. Антагонистической активностью в отношении летального токсина обладают и некоторые другие препараты, такие, как каптоприл и хлорохин, а также синтетические белковые структуры, например Bcl-XL-протеин [29, 30]. Более того, в недавних экспериментах на мышах был обнаружен ген *Ltxs1*, кодирующий синтез особого белка (*kinesin-like motor protein*), ответственного за устойчивость макрофагов к летальному фактору *B. anthracis* [31]

Патогенез

Входными воротами инфекции при кожной форме сибирской язвы чаще всего являются микротравмы и повреждения кожи верхних конечностей (50%) и головы (до 30%), реже туловища (3–8%) и нижних конечностей (1–2%). Поражаются в основном открытые участки кожи, имеющие наибольшую вероятность контакта с инфицированным материалом.

Уже через несколько часов после инфицирования начинаются прорастание спор в вегетативные формы и размножение возбудителя в области входных ворот. Лимфогенным путем возбудитель достигает регионарных лимфатических узлов. В них также микроорганизм размножается и продуцирует летальный и отечный токсины, вызывающие соответственно местный некроз и распространенный отек тканей, являющиеся основными характеристиками кожной формы болезни. По мере размножения возбудителя в лимфатических узлах нарастает токсемия, а в ряде случаев развивается бактериемия, сопровождающаяся гематогенным его распространением в различные органы и системы [32].

При ингаляционном поступлении спор возбудителя сибирской язвы в организм не происходит их немедленного прорастания в вегетативные формы. В экспериментах на приматах установлено, что споры могут находиться в альвеолах в неактивном состоянии в течение нескольких недель до тех пор, пока не будут захвачены альвеолярными макрофагами.

Лейкоциты и макрофаги, фагоцитировавшие споры, переносят их в трахеобронхиальные и медиастинальные лимфатические узлы. Здесь споры *B. anthracis* находят благоприятные условия для прорастания в вегетативные формы и размножения возбудителя. Микроорганизмы начинают продуцировать токсины, в результате действия которых возникают отек и характерные для сибирской язвы некротические изменения. Развиваются выраженный медиастинит, геморрагические и некротические изменения плевры с образованием геморрагического выпота. Нарастает отек средостения. Отек может быть значительно выраженным и распространяться по клетчаточным пространствам на шею. Вторичным является поражение трахеи, приводящее к появлению мучительного кашля и стридора.

В результате некроза лимфатической ткани под действием токсинов возбудитель попадает в кровеносное русло. Развивается септическое состояние, сопровождающегося генерализованным поражением различных органов и систем. На аутопсии обнаруживаются распространенные геморрагические и некротические изменения во многих органах и тканях.

Распространяясь гематогенным путем, *B. anthracis* поражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта: возникают язвы с развитием желудочно-кишечных кровотечений и образованием мелены. В некоторых случаях развиваются отек и некроз мезентериальных лимфатических узлов.

Гематогенное распространение инфекции в мозговые оболочки приводит к развитию гнойного менингита, который как осложнение наблюдается у 50% пациентов с ингаляционной формой сибирской язвы [33]. Выброс из поврежденных макрофагов большого количества медиаторов воспаления обуславливает развитие септического шока и ДВС-синдрома.

При алиментарном пути заражения (употребление инфицированного мяса, содержащего большое количество спор), развивается гастроинтестинальная форма сибирской язвы, при которой возбудитель размножается в области входных ворот инфекции и в регионарных лимфатических узлах, что сопровождается воспалительными изменениями в пищевом тракте или кишечнике. В ряде случаев возбудитель проникает в системный кровоток, и болезнь прогрессирует в генерализованную септическую форму, заканчивающуюся у большинства больных летальным исходом.

После перенесенной сибирской язвы образуется стойкий иммунитет.

Клиническая картина

Инкубационный период при сибирской язве зависит от пути передачи инфекции, инфицирующей

дозы возбудителя и колеблется от 1 до 6–7 дней (чаще 2–3 дня). Однако иногда при ингаляционном пути поступления возбудителя в организм инкубационный период может удлиняться до 8 нед. Так, данные, полученные в исследованиях на лабораторных животных, свидетельствуют о том, что длительность инкубационного периода при ингаляционной форме сибирской язвы обратно пропорциональна количеству поступившего в организм возбудителя. Более того, споры *B. anthracis* могут вегетировать в альвеолах организма хозяина еще несколько недель после инфицирования, а назначение антибактериальных препаратов способно увеличивать продолжительность инкубационного периода.

Различают кожную, ингаляционную (легочную) и гастроинтестинальную (кишечную) формы сибирской язвы. Около 95% всех спорадических случаев заболеваний сибирской язвой приходится на кожную форму и лишь 5% – на ингаляционную. Гастроинтестинальная (кишечная) форма сибирской язвы встречается в развивающихся странах. В настоящее время она регистрируется крайне редко: около 1% случаев.

Кожная форма

Различают следующие клинические разновидности кожной формы: сибирязвенный карбункул, эдематозная, буллезная и эризипелоидная.

Чаще других встречается *сибирязвенный карбункул*.

Инкубационный период составляет 3–10 дней. Около 80% случаев кожной формы сибирской язвы протекает в виде самоограничивающейся локализованной инфекции, которая через несколько недель даже при отсутствии лечения заканчивается выздоровлением. В ряде случаев процесс может локализоваться на лице, в том числе и на веках [34], приводя к последующей их деформации, требующей проведения сложных косметических операций [35].

Вместе с тем в 20% случаев кожной формы сибирской язвы наблюдается гематогенное и/или лимфогенное распространение инфекции за пределы первичного очага [3]. Развившаяся генерализованная инфекция хорошо поддается антибактериальной терапии, за исключением тех случаев, когда она была начата уже после развития выраженной токсемии. При назначении соответствующей антимикробной терапии летальность составляет менее 1%, в то время как при отсутствии лечения достигает 20% [36].

Клинические проявления кожной формы сибирской язвы настолько типичны, что диагностика ее, как правило, не вызывает затруднений. Клиническая ее картина складывается из местных изменений в области входных ворот инфекции.

Сибирезязвенный карбункул. Вначале появляется красное пятно, которое постепенно начинает вышпаться над уровнем кожи и становится внешне похожим на укус насекомого. Образовавшаяся папула превращается в везикулу, затем спустя некоторое время – в пустулу и в конечном итоге формирует язву.

Процесс протекает стремительно. С момента появления пятна до образования пустулы проходит всего несколько часов. Субъективно пациенты отмечают зуд и жжение в месте поражения кожи. Содержимое пустулы имеет темный цвет за счет геморрагического содержимого. При нарушении целостности пустулы образуется язва, покрытая черной коркой. Вокруг центрального струпа в виде ожерелья располагаются вторичные пустулы, при разрушении которых размеры язвы увеличиваются. Вокруг язвенного поражения наблюдаются отек и гиперемия кожи, особенно сильно выраженные при локализации процесса на лице.

Типичный симптом – снижение или полное отсутствие чувствительности в области язвы. Чаще всего язва имеет округлую форму размером от 1 до 3 см в диаметре и характерный черный цвет. Ткани вокруг язвы, как правило, отечны. Период полного развития кожных элементов при данной форме сибирской язвы длится 1–2 дня. В редких случаях язва со струпом окончательно формируется лишь к 6-м суткам болезни. Местные изменения в области язвы постепенно регрессируют, и к концу 2–3-й недели струп отторгается (табл. 1).

Обычно у пациентов наблюдается единичная язва, но иногда поражение может быть множественным (до 10 элементов и более). Увеличение числа язв не влияет на степень тяжести течения и прогноз болезни. У части пациентов развиваются регионар-

ный лимфаденит и лимфаденопатия. Образование газа в глубине мягких тканей и абсцедирование кожных поражений совершенно нехарактерны для сибирской язвы.

Признаки общей интоксикации (лихорадка до 40 °С, общая слабость, головная боль, адинамия, тахикардия) выражены лишь у 50% пациентов и появляются к концу первых – началу вторых суток болезни. Параллельно в крови отмечается лейкоцитоз до $(12-13) \times 10^9/\text{л}$ и выше со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Лихорадка сохраняется, как правило, в течение 5–7 дней. Температура тела снижается критически. У вакцинированных против сибирской язвы людей кожные изменения могут быть незначительными и напоминать обычный фурункул, а общая интоксикация вообще отсутствовать. При локализации первичных кожных элементов на шее у некоторых пациентов резко ухудшается самочувствие, развиваются инфекционно-токсический шок, диспротеинемия, гематурия и электролитные нарушения [37].

Эдематозная (отечная) разновидность кожной формы сибирской язвы наблюдается редко. На начальных этапах болезни она характеризуется развитием отека без поражения кожи в виде карбункула. Протекает более тяжело по сравнению с другими разновидностями кожной формы и сопровождается выраженными симптомами общей интоксикации. Позднее на месте плотного безболезненного отека развивается некроз кожи, который покрывается черным струпом.

Буллезная разновидность кожной формы сибирской язвы бывает редко. При этой форме на месте входных ворот инфекции образуются пузыри, заполненные геморрагической жидкостью. Буллы вскрываются на 5–10-й день от начала болезни.

Таблица 1. Динамика местных изменений при кожной форме сибирской язвы

День болезни	Местные изменения
1–2-й	Инфицирование <i>B. anthracis</i> через повреждения кожи (порезы, ссадины и т. д.). В месте внедрения возбудителя появляется пятно, затем формируется папула до 1 см в диаметре
2–4-й	Появление везикул вокруг папулы. Возможен разрыв везикул с выделением прозрачного содержимого, в котором при окраске метиленовым синим можно обнаружить <i>B. anthracis</i> . Содержимое везикул становится геморрагическим, появляются пустулы. Выраженный отек мягких тканей. При отсутствии вторичной инфекции гной отсутствует. Пораженный участок кожи малоблезненный или безболезненный при пальпации. Может появляться регионарный лимфаденит. Иногда лимфатические узлы чувствительны при пальпации
5–7-й	После вскрытия пустул формируется характерная язва. При отсутствии вторичной инфекции боль отсутствует, гноя мало, отделяемое геморрагического характера. Нарастает отек, распространяясь на окружающие ткани. При выраженном отеке аффе́кт приобретает характерный черный цвет. При расположении первичного аффе́кта на лице, шее или верхней половине груди выраженность клинических проявлений больше
10-й	Начало разрешения первичного аффе́кта. Процесс может продолжаться до 6 нед (чаще – 2–3 нед)

На их месте образуется обширное некротическое (язвенное) поражение кожи.

Наиболее редко встречается *эризипеловидная* форма сибирской язвы.

Ингаляционная (легочная) форма

Инкубационный период варьирует в среднем от 3 до 6 дней [38]. Наибольшая его продолжительность зарегистрирована во время вспышки сибирской язвы в Свердловске в 1979 г. – 43 дня [14].

В продромальный период, продолжающийся 1–3 дня, наблюдается клиническая картина умеренно выраженного гриппоподобного синдрома, проявляющегося такими неспецифическими симптомами, как общая слабость, повышение температуры тела до субфебрильного уровня, головная боль, миалгии, непродуктивный кашель, иногда неприятные ощущения в грудной клетке. В отдельных случаях в течение 1–3 дней после появления продромальных симптомов может отмечаться период «мнимого благополучия». Однако у большинства больных резко и быстро прогрессирует ухудшение состояния.

Вторая клиническая фаза болезни характеризуется высокой лихорадкой (40 °С и выше), профузным потоотделением, выраженной одышкой и цианозом в покое, стридором, тахипноэ и кашлем с геморрагической мокротой. В легких выслушивается крепитация, а также выявляются другие признаки пневмонии и экссудативного плеврита. Более того, могут наблюдаться такие симптомы, как тахикардия, кровоточивость, вплоть до появления мелены или маточных кровотечений, острые боли в животе, связанные с кровоизлияниями в слизистую оболочку кишечника.

При дальнейшем прогрессировании болезни формируется картина острого *респираторного дистресс-синдрома* (РДС) и септического шока, приводящих в течение короткого периода (от нескольких часов до 2 сут) к летальному исходу. У части пациентов (до 50%) развивается геморрагический менингит, сопровождающийся нарушением сознания вплоть до делирия и комы. Это осложнение является, как правило, фатальным, поскольку к моменту установления диагноза менингита продукция токсинов уже достигает значительного уровня, вызывающего в организме изменения, несовместимые с жизнью.

Причиной смерти при ингаляционной форме сибирской язвы является инфекционно-токсический шок. При развитии инфекционно-токсического шока летальность составляет 100% при отсутствии лечения, а если терапия была начата позднее 48 ч с момента появления первых клинических симптомов бактериемии – 95% [13].

Гастроинтестинальная форма

Гастроинтестинальная форма сибирской язвы характеризуется признаками острого воспаления верхних и/или нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Инкубационный период составляет 1–7 дней. Выделяют *два* типичных варианта гастроинтестинальной формы – кишечный и орофарингеальный.

Клиническая картина *кишечного варианта* гастроинтестинальной формы сибирской язвы представлена неспецифическими симптомами воспаления тонкой кишки и в большей степени толстой – тошнотой, рвотой, анорексией и лихорадкой. Постепенно к ним присоединяются боли в животе различной локализации, рвота с примесью крови, кровавистая диарея.

При обследовании пациента выявляются вздутие и резкая разлитая болезненность живота, положительные симптомы раздражения брюшины. По мере прогрессирования болезни развивается инфекционно-токсический шок, приводящий к гибели пациентов.

В целом время разворачивания клинической картины от первых симптомов болезни до гибели пациента составляет 2–5 дней. На аутопсии местные воспалительные и некротические изменения чаще всего обнаруживаются в области слепой кишки и прилегающих к ней отделах кишечника [16].

При *орофарингеальном варианте* гастроинтестинальной формы сибирской язвы отек и некроз тканей развиваются в области шеи [39]. Некоторыми авторами описаны местные воспалительные изменения в ротовой полости, похожие на первичный аффе́кт при кожной форме сибирской язвы. Процесс обычно локализуется на задней стенке глотки, основании языка или миндалин, реже – на твердом небе. Характерными являются такие клинические симптомы, как лихорадка, дисфагия и регионарная лимфаденопатия. Также могут отмечаться боль в грудной клетке и одышка. Наиболее частой причиной смерти пациентов являются токсемия и септический шок.

Частота летальных исходов при гастроинтестинальной форме сибирской язвы остается неизвестной. Однако, по данным разных авторов, колеблется от 25 до 60% [40, 41].

Диагностика сибирской язвы

Кожная форма

Предварительный диагноз кожной формы сибирской язвы может быть поставлен на основании данных эпидемиологического анамнеза (профессия

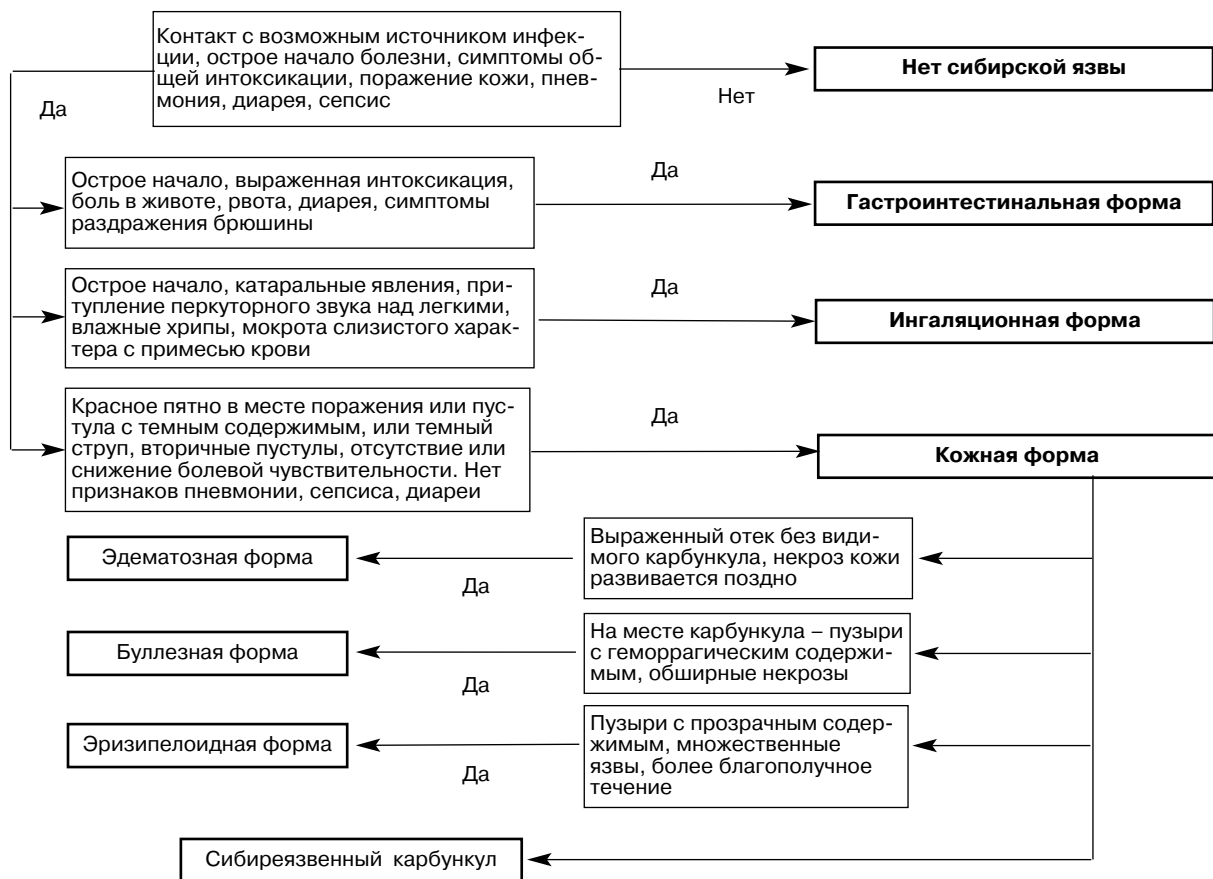
пациента, подозрение на контакт с инфицированными продуктами животноводства или инфицированными животными), типичной клинической картины болезни (безболезненная язва, локализующаяся на открытом участке кожи, покрытая черным струпом, напоминающим уголь, окруженная зоной гиперемии и отека, а в некоторых случаях – венчиком из пустул) и динамики развития кожных изменений (см. рисунок).

Для подтверждения диагноза используются традиционные микробиологические методы. Предварительные результаты могут быть получены при окрашивании по Граму мазков клинического материала, взятого с пораженного участка, в которых обнаруживаются крупные грамположительные палочки. Исследуют содержимое везикул или мазки, взятые со дна язвенного дефекта или из-под некротического струпа.

Для окончательного подтверждения диагноза проводят культуральное исследование полученного материала. Вероятность получения положитель-

ных результатов при культуральном исследовании невысока и составляет от 10 до 40% в первые 3 нед болезни [16]. На результаты культурального исследования неблагоприятно влияет предшествующая антибактериальная терапия, которая уже в течение первых 24 ч приводит к эрадикации вегетативных форм *B. anthracis*. В связи с этим у пациентов, получающих antimicrobные препараты, а также при отрицательных результатах микроскопии и культурального исследования для диагностики кожной формы сибирской язвы используют серологические методы.

Диагностические титры специфических антител более чем у 90% пациентов с кожной формой сибирской язвы начинают выявляться с 3-й недели и определяются на протяжении 6 мес от начала болезни [42]. Более того, в данной ситуации можно выполнить пункционную биопсию кожи в центре первичного аффекта с последующим иммуногистохимическим исследованием полученного материала или окраской его серебром [43].



Клиническая диагностика различных форм сибирской язвы

Ингаляционная форма

Ранняя клиническая диагностика ингаляционной формы сибирской язвы крайне затруднительна в связи с неспецифичностью начальных симптомов и их сходством с другими болезнями верхних дыхательных путей.

Внезапное появление в регионе большого количества пациентов с острым началом заболевания, протекающим в виде умеренно выраженного гриппоподобного синдрома, и последующим резким ухудшением состояния, нарастанием дыхательной недостаточности и прогрессирующим развитием бактериемии, сепсиса и токсического шока, высокой (до 80%) частотой летальных исходов, половина из которых возникает в течение 24–48 ч, позволяет с высокой степенью вероятности предположить диагноз ингаляционной формы сибирской язвы или легочной формы чумы. Затрудняет постановку диагноза относительно удовлетворительное состояние пациентов на ранней стадии болезни.

Тем не менее диагноз ингаляционной формы сибирской язвы может быть поставлен на основании комплексной оценки необычных рентгенологических данных, результатов микробиологического исследования и распознавания специфических патогистологических изменений, обнаруживаемых на аутопсии.

Рентгенологические изменения, представленные плевритом и выраженным расширением тени средостения, при высокой лихорадке и соответствующей клинической картине гриппоподобного синдрома у ранее здоровых пациентов в отсутствие других очевидных причин (тупая травма легкого, послеоперационная инфекция) являются патогномоничными для более поздних стадий сибирской язвы. Лишь в редких случаях на рентгенограмме выявляются признаки истинной пневмонии, представленные инфильтративными тенями. Однако перечисленные рентгенологические изменения могут отсутствовать или быть незначительными при первичном обследовании пациента и развиваются лишь на более поздних стадиях болезни. Несмотря на то что они обнаруживаются на той стадии, когда исход болезни у конкретного пациента уже определен, это может способствовать ранней диагностике сибирской язвы у других больных.

По сравнению с традиционным рентгенологическим исследованием *компьютерная томография* (КТ) органов грудной клетки обладает большей чувствительностью и достоверностью получаемых результатов. Этот метод позволяет выявить геморрагические изменения в медиастинальных лимфа-

тических узлах, отек средостения, перибронхиальное уплотнение и плевральный выпот, характерные для ингаляционной формы сибирской язвы. Увеличение на КТ плотности медиастинальных и трахеобронхиальных лимфатических узлов в сочетании с признаками отека средостения позволяет предположить диагноз сибирской язвы.

В полученном с помощью плевральной пункции выпоте при окраске по Граму и культуральном исследовании также могут обнаруживаться *B. anthracis*. Однако геморрагический плеврит развивается, как правило, уже после госпитализации пациента, то есть в поздние сроки болезни.

Основными в диагностике ингаляционной формы сибирской язвы являются традиционные методы микробиологического исследования. На более поздних стадиях болезни при отсутствии лечения количество возбудителя в крови, как правило, велико, в связи с чем он может обнаруживаться при микроскопии нативных мазков крови, окрашенных по Граму. В то же время с учетом отсутствия истинного пневмонического процесса обнаружение возбудителя при окраске по Граму и культуральном исследовании мокроты маловероятно [6].

Наиболее ценным диагностическим тестом, подтверждающим диагноз ингаляционной формы сибирской язвы, является культуральное исследование крови, при котором рост возбудителя обнаруживается уже через 6–24 ч. При условии, что лаборатория подготовлена к возможному поступлению материала от пациентов с сибирской язвой, проведение биохимических тестов и определение морфологии возбудителя позволяют дать предварительный ответ уже в течение 12–24 ч.

Для получения окончательного диагноза требуется проведение дополнительных тестов, занимающих от 24 до 48 ч. Однако в обычных условиях лаборатории способны идентифицировать микроорганизмы рода *Bacillus* только после 24 ч с момента появления роста колоний. Большинство же лабораторий вообще не проводит идентификацию до вида при отсутствии специального запроса, что связано с частым присутствием в образцах в качестве контаминанта *B. cereus*.

Серологическая диагностика сибирской язвы основана на обнаружении специфических антител к летальному и отечному токсинам, а также протективному антигену.

Иммуноферментный анализ (ИФА), используемый для определения IgG-антител к протективному антигену *B. anthracis*, является высокочувствительным (98,6%) методом, однако специфичность его составляет около 80%. Для повышения специфичности в качестве второго подтверждающего

этапа используется ИФА с конкурентным ингибированием протективного антигена. Предварительные исследования показывают, что специфические IgG-антитела к протективному антигену определяются уже на 10-е сутки от начала болезни, в то время как максимальная концентрация антител может не развиваться в крови вплоть до 40-х суток.

Обнаружение методом ИФА 4-кратного нарастания титра специфических антител к летальному токсину *B. anthracis* в парных сыворотках, взятых с интервалом в 4 нед, или однократное обнаружение антител в титре $\geq 1:32$ также свидетельствует о сибирской язве [1, 44].

Важную роль в диагностике ингаляционной формы сибирской язвы может играть иммуногистохимическое исследование плеврального выпота или материала, полученного при трансбронхиальной биопсии, в котором используются антитела к клеточной стенке и капсуле *B. anthracis*. Более того, с помощью этого метода можно обнаружить как сам возбудитель, так и его отдельные антигены.

Такие методы быстрой диагностики, как ИФА с определением антител к протективному антигену, полимеразная цепная реакция и иммуногистохимические тесты, в настоящее время доступны только крупным референтным лабораториям. Учитывая это, а также время, необходимое для пересылки материала и проведения анализа, эти методы главным образом должны использоваться для подтверждения диагноза сибирской язвы и определения чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Использование современных молекулярно-биологических методов исследования позволяет не только быстро и достоверно обнаруживать *B. anthracis* в различных биологических материалах и почве, но и типировать штаммы с целью установления общего источника инфекции [45].

Так, изучение последовательности ДНК *varuа-бельного участка гена vrrA* (VNTR) *B. anthracis* позволило установить существование 5 генотипов возбудителя сибирской язвы. Наибольшее распространение в Европе имеют штаммы с генотипами VNTR₃ и VNTR₄. Исследование штаммов *B. anthracis*, циркулирующих в Южной Африке, также выявило неоднородность популяции возбудителя в этом регионе [46].

Диагноз ингаляционной формы сибирской язвы может быть поставлен во время аутопсии пациента, умершего от необъяснимого фульминантно протекавшего заболевания. Геморрагический некротизирующий лимфаденит торакобронхиальных лимфатических узлов и геморрагический некротизирующий медиастинит у ранее здорового человека являются патогномоничными патогистологиче-

скими признаками ингаляционной формы сибирской язвы [33].

Изменения, характерные для геморрагического менингита, также с высокой степенью вероятности позволяют заподозрить сибирскую язву. Однако в связи с редкой встречаемостью сибирской язвы маловероятно, что патологоанатом уже на аутопсии правильно распознает эти изменения. Если во время вскрытия диагноз не был поставлен, то для подтверждения этиологии болезни потребуется несколько дней, пока не будут получены результаты микроскопического исследования мазков, взятых из органов и тканей.

Гастроинтестинальная форма

Клиническая диагностика гастроинтестинальной формы сибирской язвы, проявляющейся неспецифическими симптомами острого инфекционного гастроэнтерита или энтероколита, как и ингаляционной формы, возможна только при подозрении на использование бактериального аэрозоля или наличии эпидемиологических данных о возможном употреблении пациентом мяса инфицированных животных.

Подтверждением диагноза служит выделение культуры *B. anthracis* из рвотных масс и испражнений. С учетом того, что гастроинтестинальная форма протекает в виде системной инфекции, для диагностики ее может быть использовано выделение гемокультуры *B. anthracis*.

Еще одним тестом, используемым для диагностики инфекции, вызванной *B. anthracis*, является *тест на определение уровня токсиннейтрализующих антител* (TNA-test – *toxin-neutralizing antibody assays*) [47, 48].

Кожная аллергическая проба. В 1962 г. в СССР для оценки приобретенного иммунитета против сибирской язвы было предложено использовать кожную аллергическую пробу с антраксином [16].

Антраксин вводят внутривожно в дозе 0,1 мл. Результаты пробы учитывают через 24 и 48 ч. Реакция считается положительной, если образуются гиперемия и инфильтрат диаметром 10 мм и более, которые сохраняются при оценке через 48 ч. В первые 3 сут болезни положительная реакция может быть выявлена в 81,8% случаев, на 2–3-й неделе – в 97–99%. Кожная аллергическая проба остается положительной в течение 1,5 мес у 98,5% реконвалесцентов сибирской язвы, в последующие 3 года – у 92,8%, 4–15 лет – у 82,8%, через 16–31 год – у 72,7%.

Таким образом, кожная проба с антраксином теоретически может быть использована как для ранней, так и ретроспективной диагностики сибирской язвы у людей [49].

Дифференциальный диагноз

Кожную форму сибирской язвы необходимо дифференцировать с другими зоонозами – с бубонной формой туляремии и чумы, сапом, натуральной оспой, укусом коричневого паука-отшельника, некротической формой простого герпеса (табл. 2).

Следует помнить, что у пациентов с кожной формой сибирской язвы возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции, вызванной стафило- или стрептококками, в связи с чем возможны увеличение лихорадки, боль в области первичного аффекта, обильное гноетечение и формирование абсцессов. В таких случаях кожную форму следует также дифференцировать от стафило- и стрептодермий, фурункула, карбункула, эктимы, рожистого воспаления.

Ингаляционная форма сибирской язвы на ранних стадиях протекает в виде умеренно выраженного гриппоподобного синдрома. Однако дифференциальный диагноз его с гриппом и другими *остры-*

ми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) на основании клинических данных практически невозможен. Частота развития некоторых симптомов может оказать некоторую помощь в дифференциальной диагностике сибирской язвы, однако в целом она не имеет решающего значения.

Так, в отличие от ингаляционной формы сибирской язвы у взрослых пациентов с гриппом или другими ОРВИ относительно редко наблюдаются одышка и рвота (у 6 и 12% соответственно). В то же время в подавляющем большинстве случаев (в отличие от пациентов с сибирской язвой) у них имеются воспалительные изменения в ротоглотке, заложенность носа и ринит.

Наличие в анамнезе у пациента вакцинации против гриппа не может окончательно исключить ОРВИ при дифференциальной диагностике сибирской язвы, так как гриппоподобный синдром может развиваться и при инфекциях, вызванных другими возбудителями. Более того, вакцина против гриппа не обладает 100% эффективностью. Результаты

Таблица 2. Дифференциальный диагноз кожной формы сибирской язвы

Диагностический критерий	Сибирская язва	Чума	Туляремия	Болезнь «кошачьей царапины»
Эпидемиологические данные	Профессиональный контакт с животными, продуктами животноводства (шкура, шерсть, мясо и т. д.) из эндемичного очага, контакт с больными и павшими животными	Пребывание в эндемичном по чуме очаге, контакт с возможными источниками и переносчиками инфекции (грызуны, зайцы, зайцеобразные, блохи, больные люди)	Пребывание в эндемичном очаге по туляремии, укусы кровососущих насекомых, контакт с грызунами	Контакт с кошкой (95%). Неэндемичное заболевание
Начало болезни	Острое	Внезапное	Острое	Постепенное
Первичный аффект и динамика его развития	Четкая динамика развития: пятно – папула – везикула – пустула – язва; появление вторичных пустулезных элементов вокруг первичного очага, резкое снижение чувствительности, вплоть до анестезии	В большинстве случаев четкая динамика развития: пятно – папула – везикула – пустула – язва; резкая болезненность, ограничение подвижности конечности	Рубец (70%)	Длительно незаживающая царапина с последующим развитием лимфаденита, часто без интоксикации
Лимфаденит	Не характерен	Интоксикация опережает развитие бубона (чаще в паховой и подмышечной областях). Контуры нечеткие, спаян с кожей, окружающими тканями (периаденит). Частое нагноение, вскрытие, формирование чумных фликтен и вторичных бубонов. Исход в склероз наблюдается редко	Бубон часто развивается одновременно с усилением интоксикации, более медленно. Четкие контуры, нет периаденита, чаще медленное обратное развитие с исходом в склероз	Шейный, подмышечный лимфаденит возникает через 2–4 нед после инфицирования, в 70% случаев без интоксикации. Лимфатические узлы болезненные, не спаяны с окружающими тканями, нагнаиваются в 50% случаев

различных экспресс-методов диагностики гриппа также не могут быть основанием для дифференциальной диагностики в связи с большими колебаниями чувствительности и специфичности (45–90 и 60–95% соответственно) [50].

Ингаляционную форму сибирской язвы в «развернутой» стадии болезни дифференцируют с легкой формой чумы, туляремии, мелиоидозом, легионеллезом и тяжелыми внебольничными пневмониями различной этиологии (табл. 3).

Классические рентгенологические признаки сибирской язвы – расширение тени средостения и плевральный выпот – не являются специфичными и требуют проведения дифференциальной диагностики с гистоплазмозом, саркоидозом, туберкулезом легких и лимфомой средостения.

Гастроинтестинальную форму сибирской язвы, учитывая неспецифичность ее ранних клинических проявлений, необходимо дифференцировать с язвенным кровотечением, брюшным тифом, кишечной формой туляремии, острыми инфекционными диареями различной этиологии.

Сибирезявленный геморрагический менингит в некоторых случаях необходимо дифференцировать с субарахноидальным кровоизлиянием.

Лечение

Природные штаммы *B. anthracis*, в том числе и штаммы, выделенные в США осенью 2001 г., чувст-

вительны ко многим антибиотикам, включая пенициллин, амоксициллин, доксициклин, тетрациклин, кларитромицин, клиндамицин, рифампицин, ванкомицин, хлорамфеникол и цiproфлоксацин.

По данным *in vitro* исследований, цефазолин и другие цефалоспорины I поколения также активны в отношении *B. anthracis*. Выделенные в США осенью 2001 г. 11 штаммов возбудителя сибирской язвы оказались умеренно резистентными к эритромицину и азитромицину.

Несмотря на то что долгое время пенициллин был препаратом выбора для лечения сибирской язвы, встречаются, хотя и в редких случаях, природные штаммы *B. anthracis*, резистентные к пенициллину. В связи с этим пенициллин уже не может считаться препаратом выбора для лечения различных форм сибирской язвы. Более того, уже описаны случаи развития резистентности у штаммов *B. anthracis* при культивировании ее на средах, содержащих субингибирующие концентрации некоторых антибиотиков (доксициклин, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, цiproфлоксацин, алатрофлоксацин, гатифлоксацин).

Так, в одном исследовании после нескольких пассажей возбудителя на среде с каким-либо фторхинолоном наблюдалось повышение МПК для всех антибиотиков этой группы, также были получены штаммы, резистентные к доксициклину [51]. Устойчивые к доксициклину штаммы, хотя и

Таблица 3. Дифференциальный диагноз ингаляционной формы сибирской язвы

Диагностический критерий	Сибирская язва	Чума	Крупозная пневмония
Начало болезни	Острое	Острейшее при первичной чуме, на фоне кожной и кожно-бубонной форм – острое	Острое
Катаральные явления	Редко	Отсутствуют	Часто
Инфекционно-токсическая энцефалопатия	Менее выражена	Резко выражена, в динамике заболевания выходит на первый план	Умеренно выражена
Аускультативные данные	Разнообразные	Скудные	Типичные для пневмонии
Болевой синдром	Умеренно выражен	Не выражен или отсутствует	Выражен
Характер мокроты	Слизистая, примесь крови незначительная, при бактериоскопии выявляются большие грамположительные палочки с отчетливо определяемой капсулой	Жидкая, с примесью алой несворачивающейся крови, при бактериоскопии – огромное количество биполярно окрашенных палочек	Слизисто-гнойная, «ржавая», при микроскопии – кокковая или смешанная микрофлора
Другие симптомы	Конъюнктивит выражен слабо	Часто конъюнктивит, язык с белым налетом («меловой»). При вторичной чуме – признаки кожной или кожно-бубонной формы	Часто наблюдаются герпетические высыпания на губах

редко, но встречаются в естественных условиях [13].

Необходимо отметить, что при исследовании генома была обнаружена способность *B. anthracis* продуцировать β -лактамазы: индуцибельную пенициллиназу класса А и конститутивную цефалоспоринолазу класса В, обеспечивающую резистентность к цефалоспорином II–III поколений [43]. Наличие индуцибельной пенициллиназы класса А заставляет задуматься над оправданностью применения пенициллинов, особенно при ингаляционной форме сибирской язвы, когда микробная популяция особенно велика. Более того, β -лактамы плохо проникают в макрофаги – клетки, где споры трансформируются в вегетативные формы. По результатам исследований *in vitro*, возбудитель сибирской язвы также устойчив к сульфаметоксазолу, триметоприму, ко-тримоксазолу, азтреонаму [52, 53, 54].

Кожная форма

Кожная форма сибирской язвы представляет собой самоограничивающееся состояние, которое лишь в некоторых случаях прогрессирует в генерализованную инфекцию. Однако даже при генерализации болезнь хорошо поддается адекватной, своевременной назначенной терапии и заканчивается летальным исходом менее чем в 1% случаев [36].

Длительное время препаратом выбора для лечения кожной формы сибирской язвы был бензилпенициллин. Однако в последнее время стали появляться сообщения о существовании пенициллино-резистентных штаммов *B. anthracis*. В связи с этим в качестве препарата выбора используется ципрофлоксацин, который назначается внутрь по 500 мг 2 раза в сутки [36, 55]. Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин) обладают такой же эффективностью в отношении *B. anthracis*, как ципрофлоксацин и офлоксацин. В качестве альтернативного препарата может использоваться доксициклин внутрь по 100 мг 3 раза в сутки [36].

Необходимо отметить, что пенициллин не утратил до конца своего практического значения при лечении кожной формы сибирской язвы. Однако с учетом новых данных о резистентности *B. anthracis* препараты группы пенициллина могут быть использованы только при доказанной к ним чувствительности выделенного возбудителя сибирской язвы (табл. 4).

Многие специалисты продолжают рекомендовать как можно более быстрый переход на препараты этой группы при получении данных, подтверждающих чувствительность к ним выделенного штамма *B. anthracis* [36].

Рекомендуемая длительность терапии в случаях локализованной (неосложненной) кожной формы сибирской язвы составляет 7–10 дней [56]. Указанные сроки лечения могут быть использованы только в тех ситуациях, когда полностью исключается поступление возбудителя в организм ингаляционным путем, что бывает в спорадических случаях болезни, связанных с инфицированием человека в результате контакта с больными животными в эндемичных по сибирской язве регионах.

При развитии у больных кожной формой сибирской язвы поражения органов и систем или формировании распространенного отека, как и при локализации первичного аффекта на лице и шее, необходимо использовать комбинацию антибактериальных препаратов, состоящую из ципрофлоксацина или доксициклина в сочетании с одним из препаратов, к которым возбудитель чувствителен по данным *in vitro* исследований. В этом случае препараты вводятся внутривенно в высоких дозах в сочетании с интенсивной поддерживающей терапией. В целях ликвидации распространенных отеков, а также при отеках лица и шеи (при локализации поражения в этой области) рекомендуется использовать глюкокортикоиды [56].

Неизвестно, представляют ли новорожденные и дети раннего возраста группу повышенного риска генерализации инфекции при кожной форме болезни. Однако у одного 7-месячного ребенка, инфици-

Таблица 4. Основные режимы антибактериальной терапии, используемые при лечении спорадических случаев кожной формы сибирской язвы, не связанных с использованием *B. anthracis* в качестве биологического оружия [36]

Антибиотик	Режим дозирования	Длительность терапии, сут
Ципрофлоксацин	Внутрь 500 мг 2 раза в сутки	7–10
Доксициклин	Внутрь 100 мг 3 раза в сутки	7–10
Прокаин пенициллин	Внутримышечно 600 тыс. МЕ каждые 6 или 8 ч	7–10
Феноксиметилпенициллин	Внутрь 500 мг каждые 6 ч	7–10
Амоксициллин	Внутрь 500 мг 3 раза в сутки	7–10

рованного во время вспышки сибирской язвы в США, симптомы системного поражения органов и систем развились уже с первых дней кожной формы болезни [57]. В связи с этим стартовая терапия кожной формы сибирской язвы у детей раннего возраста, например до 2 лет, должна проводиться как и при системном поражении у взрослых [58].

В условиях использования возбудителя сибирской язвы в качестве биологического оружия длительность антибактериальной терапии кожной формы с учетом предполагаемого ингаляционного пути поступления в организм должна составлять не менее 60 дней [56]. Это позволяет предотвратить реактивацию латентной инфекции, вызванной попаданием в легкие спор *B. anthracis*, способных к длительной персистенции.

Так, у всех 11 пациентов с кожной формой сибирской язвы (доказанной и предполагаемой), связанной со вспышкой в США осенью 2001 г., с учетом риска развития ингаляционной формы болезни курс соответствующей терапии составил 60 дней. Принципы и режимы антибактериальной терапии, используемые у различных контингентов населения при лечении кожной формы сибирской язвы, развившейся в результате применения *B. anthracis* в качестве биологического оружия, представлены в табл. 5 [56].

Ингаляционная форма

Ингаляционная форма сибирской язвы в естественных условиях встречается крайне редко (5% случаев) и носит в основном профессиональный характер, обусловленный вдыханием спор возбудителя при контакте с инфицированными продуктами животноводства. В то же время эта форма является основной у лиц, подвергшихся воздействию бактериального аэрозоля, содержащего споры *B. anthracis*, при использовании этого микроорганизма в качестве биологического оружия. В последнем случае рекомендации по лечению имеют некоторые особенности, связанные с возникновением большого количества пострадавших, быстро прогрессирующим течением болезни и особенностями используемых штаммов возбудителя (возможность резистентности к традиционным антимикробным препаратам).

Первое жизненно необходимое условие эффективного лечения ингаляционной формы сибирской язвы – как можно более раннее назначение антибактериальной терапии, что, естественно, возможно только при раннем выявлении и распознавании болезни.

Антибиотикотерапия должна быть начата **немедленно** при появлении первых клинических симптомов предполагаемой сибирской язвы (в продромальной стадии), не ожидая получения резуль-

Таблица 5. Рекомендации по лечению кожной формы сибирской язвы в условиях применения *B. anthracis* в качестве биологического оружия [56]

Контингент	Стартовая антибактериальная терапия (пероральные формы препаратов) ³	Длительность терапии, сут
Взрослые ¹	Ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки <i>или</i> Доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки	60
Дети ¹	Ципрофлоксацин 10–15 мг/кг каждые 12 ч (максимальная доза – не более 1 г/сут) <i>или</i> Доксициклин (>8 лет и >45 кг – 100 мг каждые 12 ч, >8 лет и ≤45 кг – 2,2 мг/кг каждые 12 ч, ≤8 лет – 2,2 мг/кг каждые 12 ч)	60
Беременные ^{1, 2}	Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки <i>или</i> Доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки	60
Лица с иммунодефицитными состояниями ¹	Режимы терапии такие же, как и для взрослых и детей с нормальной функцией иммунной системы	60

¹ При системном поражении, распространенном отеке, локализации поражения на лице или шее используется комбинация ципрофлоксацина или доксициклина с одним из антимикробных препаратов, к которым чувствительны природные штаммы *B. anthracis* (все препараты вводятся внутривенно).

² Нежелательные лекарственные реакции, связанные с нарушением развития зубов и костной ткани, являются дозозависимыми; таким образом, доксициклин может использоваться в течение короткого времени (7–14 дней) в первые 6 мес беременности.

³ Амоксициллин внутрь в дозе 500 мг 3 раза в сутки для взрослых или 80 мг/(кг·сут) каждые 8 ч для детей является альтернативным препаратом для завершения терапии после улучшения состояния.

татов микробиологического исследования. Известно, что летальность при ингаляционной форме составляет 95%, если соответствующая антибактериальная терапия была назначена позднее 48 ч с момента развития начальных симптомов или уже при развернутой картине бактериемии, генерализованного поражения органов и систем или осложнениях.

В качестве стартовой антибактериальной терапии ингаляционной формы сибирской язвы рекомендуется цiproфлоксацин, эффективность которого доказана в экспериментах на животных моделях. Использование его в качестве препарата выбора при этой форме болезни объясняется высокой чувствительностью к нему всех природных штаммов *B. anthracis*.

Как уже указывалось, другие препараты группы фторхинолонов обладают такой же активностью в отношении *B. anthracis*, как и цiproфлоксацин. Однако в условиях большого количества пораженных, требующих назначения антибиотиков, следует учитывать более высокую стоимость и ограниченную доступность новых фторхинолонов. Более того, их эффективность не исследована в экспериментах на приматах, являющихся наиболее близкой к человеку моделью изучения сибирской язвы.

В качестве альтернативного препарата при назначении эмпирической антибактериальной терапии может использоваться доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в сутки [6, 56]. При большом количестве пострадавших более низкая стоимость препарата, чем фторхинолонов, может оказаться выгодным преимуществом. В то же время необходимо помнить о существовании доксициклинорезистентных штаммов *B. anthracis*. Более того, доксициклин не должен использоваться при подозрении на развитие сибиреязвенного менингита, что объясняется его плохим проникновением через гематоэнцефалический барьер. При длительном лечении доксициклином, учитывая его гепатотоксичность, следует периодически контролировать функцию печени.

Учитывая опыт лечения пациентов с ингаляционной формой сибирской язвы, вовлеченных во вспышку в США осенью 2001 г., CDC в качестве стартовой терапии пациентов с ингаляционной формой болезни, а также больных с системными проявлениями заболевания, рекомендует использовать комбинацию антимикробных препаратов [36].

Таким образом, комбинированная антибактериальная терапия должна включать цiproфлоксацин или доксициклин в качестве препарата выбора в сочетании с одним из антибиотиков, к которому чувствительны (по результатам *in vitro* исследований и экспериментов на животных моделях) природные штаммы *B. anthracis* [43].

Так, во время вспышки в США для лечения пациентов с ингаляционной формой сибирской язвы использовалась комбинация цiproфлоксацина и рифампицина, вводимых внутривенно, в сочетании с одним из трех препаратов: клиндамицином, ванкомицином или бензилпенициллином. Использование комбинации препаратов позволяет одновременно эмпирическим путем покрыть широкий спектр других вероятных патогенов [43].

В дальнейшем после получения результатов исследования чувствительности к антибиотикам выделенного в конкретном случае штамма возбудителя и по мере улучшения состояния пациента можно перейти к другому, оптимальному режиму антибактериальной терапии, включающему использование более доступного, эффективного и обладающего минимальной токсичностью антибиотика.

Все более сложным становится вопрос о возможном использовании пенициллинов для лечения ингаляционной формы сибирской язвы. Это связано с появлением штаммов, продуцирующих β -лактамазы [59]. Так, результаты определения последовательности ДНК штаммов *B. anthracis*, выделенных в США осенью 2001 г., продемонстрировали возможность синтеза 2 видов β -лактамаз: индуцибельной пенициллиназы класса А и конститутивной цефалоспорины класса В [43]. Тревогу вызывает возможность индукции синтеза пенициллиназы при лечении β -лактамами антибиотиками, особенно в ситуациях, когда возбудитель присутствует в организме в большом количестве, что характерно для ингаляционной формы болезни.

Согласно данным литературы, некоторые штаммы *B. anthracis*, не продуцирующие в норме β -лактамазы (МПК пенициллина 0,06 мг/л), при использовании полусинтетических пенициллинов становятся β -лактамазопозитивными с МПК до 64 мг/л [54]. Кроме того, β -лактамы антибиотиков плохо проникают в макрофаги – место, где споры прорастают в вегетативные формы *B. anthracis*. В связи с перечисленными фактами препараты группы пенициллинов могут быть использованы для лечения ингаляционной формы болезни только после микробиологического подтверждения чувствительности к ним выделенного штамма сибиреязвенной палочки.

Препараты для стартовой терапии ингаляционной формы сибирской язвы должны назначаться в парентеральной форме. Тем не менее как можно раньше, по мере улучшения состояния пациента и регресса клинических симптомов следует переходить на пероральный прием антибиотиков. Исключение составляют ситуации, при которых количество лиц, пострадавших в результате применения бактериального аэрозоля и нуждающихся в анти-

бактериальной терапии, велико. В этом случае антибактериальная терапия проводится препаратами для приема внутрь [6].

Продолжительность антибактериальной терапии у пациентов с ингаляционной формой сибирской язвы должна составлять не менее 60 дней. Необходимость длительного приема антимикробных препаратов обусловлена феноменом «отсроченного прорастания спор» *B. anthracis*. Сущность феномена заключается в том, что ингалированные споры возбудителя сибирской язвы могут длительно, в течение нескольких недель персистировать в неактивном состоянии в альвеолах до тех пор, пока не будут захвачены альвеолярными макрофагами. Только после этого начинается их прорастание в вегетативные формы и размножение.

В то же время антимикробные препараты обладают активностью только в отношении прорастающих спор и размножающихся вегетативных форм. Исходя из этого развитие болезни предотвращается до тех пор, пока в организме поддерживается терапевтическая концентрация антибиотика, обеспечивающая полное уничтожение размножающихся форм *B. anthracis*.

После преждевременного прекращения антибактериальной терапии сохранившиеся споры возбудителя при условии, что их количество достаточно велико, чтобы преодолеть защитные силы макроорганизма, могут вызвать рецидив болезни. Однако необходимо отметить, что этот феномен никогда не наблюдается при кожной и гастроинтестинальной формах сибирской язвы [60].

Для лечения детей с ингаляционной формой сибирской язвы в качестве стартовой терапии, как и у взрослых, рекомендуется использовать фторхинолоны, в частности ципрофлоксацин. Применение препаратов этой группы запрещено у детей в возрасте до 16 лет в связи с возможностью развития артропатии. Тем не менее высокий риск развития летального исхода сибирской язвы, вызванной возбудителем, предположительно резистентным к другим антибактериальным препаратам, определяет необходимость их использования как в условиях массового поражения, так и при ограниченном количестве пострадавших. После получения данных, подтверждающих чувствительность выделенного возбудителя к пенициллинам, для дальнейшего продолжения терапии необходимо перейти от фторхинолонов к препаратам этой группы [58].

Третья альтернатива – доксициклин. Он также запрещен для использования у детей в возрасте до 9 лет в связи с возможностью нарушения линейного роста костей и изменения цвета зубов. Однако с учетом более высокого риска летального исхода при

сибирской язве он может применяться для лечения в условиях ограниченного снабжения фторхинолонами или при аллергических реакциях пациента на ципрофлоксацин и пенициллины [6]. В этом случае доксициклин назначается в следующих возрастных дозах: для детей с массой тела >45 кг – взрослая доза (внутривенно или внутрь 100 мг 2 раза в сутки), для детей с массой тела ≤45 кг – внутривенно или внутрь из расчета 2,5 мг/кг каждые 12 ч [6].

Для терапии ингаляционной формы сибирской язвы у беременных, кормящих грудью женщин и лиц с иммунодефицитными состояниями используются те же препараты и режимы дозирования, что и у взрослых [56]. Необходимость использования перечисленных препаратов, несмотря на риск токсического действия на плод и детей, находящихся на грудном вскармливании, определяется их эффективностью и большей безопасностью по сравнению с высокой вероятностью летального исхода при ингаляционной форме сибирской язвы.

Подробно рекомендуемые режимы антибактериальной терапии у различных контингентов населения представлены в табл. 6 и 7.

Одно из ключевых условий эффективного лечения ингаляционной формы сибирской язвы помимо своевременного назначения соответствующих антимикробных препаратов – интенсивная поддерживающая терапия.

Повторные плевральные пункции с целью удаления рецидивирующего выпота, который, как правило, бывает геморрагическим, значительно улучшают состояние пациента.

Гастроинтестинальная форма

Для лечения гастроинтестинальной и орофарингеальной форм сибирской язвы используются принципы и режимы антибактериальной терапии, как и для лечения ингаляционной формы болезни (табл. 6).

Наряду с антибактериальными средствами при лечении различных форм сибирской язвы могут использоваться дополнительные терапевтические возможности, требующие дальнейшего изучения.

Глюкокортикоидные препараты, уже применяемые для уменьшения отека при кожной форме болезни, предлагают применять в качестве дополнительной терапии ингаляционной формы сибирской язвы при развитии менингита, выраженного отека средостения и дыхательной недостаточности [55].

В исследованиях *in vitro* установлена антиоксидантная активность таких препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фактора некроза опухоли и блокаторы кальциевых каналов.

Для лечения лиц, подвергшихся действию бактериального аэрозоля, содержащего *B. anthracis*, может использоваться иммунная сыворотка, полученная от вакцинированных лиц и содержащая антитела, преимущественно IgG, к антигенам возбудителя сибирской язвы. Такой метод терапии конечно же нельзя считать перспективным в связи с риском инфицирования HBV и HCV, ВИЧ и другими возбудителями инфекций.

Инфекционный контроль

Как уже указывалось, передача инфекции от пациента с ингаляционной формой сибирской язвы здоровому человеку абсолютно исключена [60]. Таким образом, для госпитализированных пациентов с любой формой болезни рекомендованы стандартные меры барьерной изоляции, в то же время использование защитных масок не показано. Также отсутствует необходимость иммунизации (или профилактики) лиц, контактирующих с больным сибирской язвой (например, члены семьи, друзья, коллеги по работе), за исключением тех случаев, когда установлено, что они, как и пациент, подверглись воздействию бактериального аэрозоля во время биологической атаки.

Лаборатории стационаров, работающие с образцами, содержащими культуру *B. anthracis*, должны использовать лабораторные боксы и меры предосторожности 2-го уровня биологической безопасности. Дезинфектанты, используемые в стационаре в обычных условиях, например гипохлорит натрия, являются эффективными препаратами для обработки поверхностей окружающей среды, контаминированных возбудителем сибирской язвы.

В предотвращении распространения болезни важное значение имеет соблюдение соответствующих правил погребения и кремирования людей и животных, умерших от сибирской язвы. Особое внимание должно быть уделено процедуре кремирования. Риск передачи инфекции от умершего животного сохраняется до тех пор, пока оно не будет захоронено или кремировано.

При аутопсии лиц, умерших от сибирской язвы, все инструменты и материалы должны быть обработаны автоклавированием или уничтожены термическим способом.

Вакцинопрофилактика

Первая вакцина против сибирской язвы была создана в 1881 г., всего через 5 лет после открытия

Таблица 6. Рекомендации по лечению ингаляционной формы сибирской язвы в условиях ограниченного поступления пораженных [56]

Контингент	Стартовая терапия: внутривенное введение препаратов	Оптимальный режим для штаммов с доказанной чувствительностью ¹	Длительность терапии, сут
Взрослые	Ципрофлоксацин 400 мг каждые 12 ч <i>или</i> Доксициклин по 100 мг каждые 12 ч + один или два дополнительных антимикробных препарата ²	Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 раза в сутки <i>или</i> Доксициклин внутрь 100 мг 2 раза в сутки	60
Дети	Ципрофлоксацин 10–15 мг/кг каждые 12 ч (максимальная доза – не более 1 г/сут) <i>или</i> Доксициклин (>8 лет и >45 кг – 100 мг каждые 12 ч, >8 лет и ≤45 кг – 2,2 мг/кг каждые 12 ч, ≤8 лет – 2,2 мг/кг каждые 12 ч) + один или два дополнительных антимикробных препарата ²	Ципрофлоксацин 10–15 мг/кг каждые 12 ч (максимальная доза – не более 1 г/сут) <i>или</i> Доксициклин (>8 лет и >45 кг – внутрь 100 мг 2 раза в сутки, >8 лет и ≤45 кг – внутрь 2,2 мг/кг 2 раза в сутки, ≤8 лет – внутрь 2,2 мг/кг 2 раза в сутки)	60
Беременные	Режимы терапии такие же, как для взрослых		
Лица с иммунодефицитными состояниями	Режимы терапии такие же, как для взрослых и детей с нормальной функцией иммунной системы		

¹ Переход на пероральный прием препаратов осуществляется по мере улучшения состояния пациента; оптимальным является использование одного или двух антимикробных препаратов (например, ципрофлоксацина или доксициклина).

² Препараты, обладающие *in vitro* активностью в отношении *B. anthracis*: рифампицин, ванкомицин, пенициллин, хлорамфеникол, амоксициллин, имипенем, клиндамицин, кларитромицин. С учетом возможного синтеза конститутивной и индуцибельной β-лактамаза не рекомендуется монотерапия пенициллином и амоксициллином.

возбудителя болезни [61]. В настоящее время для вакцинации людей против сибирской язвы используются живая аттенуированная и инактивированная адсорбированная сибиреязвенные вакцины. В последние годы начались исследования по созданию новых генно-инженерных вакцин на основе рекомбинантного летального токсина *B. anthracis* [62].

В США и странах Западной Европы единственной вакциной, используемой для вакцинации людей против сибирской язвы, является инактивированная сибиреязвенная вакцина, выпускаемая компанией «BioPort Corporation» (Лансинг, Мичиган, США). Она представляет собой бесклеточный фильтрат культуры *B. anthracis*, выращенной в жидкой питательной среде.

При производстве вакцины используется токсигенный штамм, не образующий капсулы, известный под названием V770-NR1-R. Фильтрат содержит смесь продуктов жизнедеятельности клеток *B. anthracis*, в том числе и протективный антиген [63]. Компоненты вакцины адсорбированы на гидроксиде алюминия, используемом в качестве адьюванта. Эффективность и безопасность ее подтверждена *Администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA)* [64, 65].

Вакцина вводится подкожно по 0,5 мл. Первичный комплекс иммунизации включает 3 дозы вакцины по схеме: 0, 2 и 4 нед и 3 бустерные вакцинации, проводимые через 6, 12 и 18 мес от первой инъекции. Эффективность такого графика вакцинации варьирует, по результатам различных исследований, от 92,5 [66] до 95% [63].

Для сохранения протективного иммунитета у лиц, подверженных риску инфицирования сибирской язвой, производители вакцины рекомендуют ежегодную ревакцинацию. Тем не менее в исследованиях, проведенных на лабораторных животных и определенных контингентах населения, не установлено каких-либо преимуществ данной схемы иммунизации [66].

В связи со сложностью графика вакцинации и высокой частотой развития местных реакций в настоящее время проводятся исследования по оценке иммуногенности и безопасности вакцины при ее внутримышечном введении и использовании меньшего числа доз.

Так, в одном рандомизированном исследовании ($n=73$) сравнивалась эффективность стандартного графика иммунизации (подкожное введение вакцины по схеме: 0, 2 и 4 нед) и альтернативного (внутримышечное введение вакцины по схеме: 0 и 4 нед) [60]. При исследовании уровня anti-PA-IgG, проведенном через 8 нед от начала вакцинации, не установлено статистически значимых их различий в

обеих группах. Частота системных нежелательных реакций оказалась сходной в обеих группах. Более того, была зарегистрирована значительно меньшая частота местных нежелательных реакций при внутримышечном введении вакцины [60].

Длительность иммунного ответа, формирующегося после прививки людей инактивированной адсорбированной сибиреязвенной вакциной, не известна и составляет, по результатам различных исследований на животных, 1–2 года [63, 67].

Противопоказаниями для введения вакцины являются: перенесенная в анамнезе инфекция, вызванная *B. anthracis*, и аллергические реакции на введение предыдущей дозы сибиреязвенной вакцины или на любой ее компонент. Исследований по применению вакцины у беременных пока не проводилось. Кормление грудью не является противопоказанием для введения инактивированных вакцин, к которым и относится адсорбированная сибиреязвенная вакцина.

Отмечено, что большее число реакций на введение вакцины регистрируется у женщин, чем у мужчин [68]. По данным долицензионных исследований, местные реакции средней степени тяжести (отек и инфильтрация размером от 3 до 12 см) наблюдались у 3% вакцинированных, легкие (гиперемия, отек и инфильтрация размером менее 3 см) – у 20% [69].

По данным *Системы регистрации нежелательных реакций, связанных с вакциной (VAERS – Vaccine Adverse Event Reporting System)*, наиболее часто регистрировавшимися нежелательными реакциями были аллергические реакции, отек и боль в месте введения вакцины, головная боль, артралгии, астения и кожный зуд. В редких случаях в ответ на введение вакцины могут отмечаться так называемые отсроченные, или поздние нежелательные реакции, проявляющиеся одышкой, выраженным потоотделением, бледностью кожи, уртикарной экзантемой [70].

В связи с ограниченной доступностью вакцины для населения в США и странах Западной Европы иммунизации инактивированной сибиреязвенной вакциной подлежат строго определенные контингенты. Различают плановую и экстренную вакцинацию.

Рутинная вакцинация инактивированной сибиреязвенной вакциной показана персоналу лабораторий, работающих с *B. anthracis*, а также лицам, чья профессиональная деятельность связана с высокой вероятностью образования бактериального аэрозоля. Вакцинация лиц, занимающихся обработкой продуктов животноводства, ввезенных из других стран, в связи с действием международных стандартов и строгих ограничений, касающихся импортируемых продуктов, не предусмотрена. Данному

контингенту *плановое введение вакцины* может быть показано только в случае если действующие ограничения не способны в полной мере предотвратить возможность контакта со спорами *B. anthracis*.

В эндемичных регионах с высокой распространенностью сибирской язвы среди животных вакцинация может проводиться работникам ветеринарной службы, а также другим контингентам группы высокого риска, контактирующим с потенциально инфицированными животными. Плановая вакцинация показана также военнослужащим и некоторым специальным контингентам, риск инфицирования которых возбудителем сибирской язвы можно точно оценить.

В связи с тем, что предсказать, какие категории населения могут оказаться жертвами применения возбудителя сибирской язвы в качестве биологического оружия, невозможно, рекомендации по вакцинации в условиях готовности к биотеррористическим атакам должны основываться на оценке степени риска. В настоящее время определить группы населения, являющиеся «мишенями биотерроризма», невозможно. В связи с этим, а также из-за крайне низкого риска инфицирования, обусловленного вторичным аэрозолям предварительно осевших спор, такие категории, как группы быстрого реагирования, спасатели, врачи скорой помощи стационаров и эпидемиологи, не подлежат плановой вакцинации [71].

Экстренная вакцинация инактивированной сибирезязвенной вакциной должна проводиться одновременно с превентивной антибактериальной терапией всем лицам, подвергшимся в результате террористического акта воздействию бактериального аэрозоля, содержащего споры *B. anthracis*. Необходимость такого использования вакцины подтверждена в экспериментах на животных [72]. Следует отметить, что изолированное введение вакцины не предотвращает развития заболевания [60].

Количество доз вакцины, необходимое для экстренной вакцинации, точно не установлено. Однако в экспериментах на животных продемонстрировано, что введение 2 или 3 доз вакцины является достаточным для предотвращения развития болезни [63]. В связи с этим рекомендуется режим введения 3 доз вакцины (0, 2 и 4 нед), который при его соблюдении позволяет сократить длительность превентивной антибактериальной терапии до 4 нед [13].

Несмотря на эффективность сокращенного графика вакцинации, используемого в комбинации с антибактериальной терапией при экстренной профилактике, длительность поствакцинального иммунитета остается неизвестной и, вероятнее всего, не обеспечивает пожизненной защиты от инфекции.

Таким образом, в дальнейшем при повторном контакте с возбудителем может потребоваться дополнительная вакцинация [60].

В России лицам, представляющим группу риска заражения сибирской язвой (работники предприятий по обработке продуктов животноводства), проводят плановую вакцинацию живой аттенуированной сибирезязвенной вакциной СТИ. В то же время в других странах живые вакцины не используются, что связано с их низкой безопасностью для человека.

Маркером формирования поствакцинального иммунитета является обнаружение в сыворотке крови антител к протективному антигену [73]. Поствакцинальный иммунитет может быть выявлен с помощью кожной аллергической пробы с антраксином, а также путем обнаружения специфических антител класса G с помощью ИФА. Установлено, что образующиеся после вакцинации anti-PA-IgG обладают нейтрализующей активностью и в отношении спор *B. anthracis*, чем, вероятно, и обусловлено предотвращение развития болезни на ранних стадиях инфекционного процесса [74].

Экстренная химиопрофилактика

Превентивная антибактериальная терапия (экстренная химиопрофилактика) имеет целью предотвращение развития ингаляционной формы сибирской язвы, являющейся наиболее частой формой болезни в условиях использования *B. anthracis* в качестве биологического оружия. Необходимость и масштабы ее проведения при возникновении риска развития сибирской язвы определяются исключительно руководящими органами системы здравоохранения на основании данных эпидемиологического расследования.

Нередко органы здравоохранения начинают проведение химиопрофилактики среди населения еще до определения масштабов вспышки заболевания. В дальнейшем эпидемиологические данные и результаты лабораторных исследований могут указывать на то, что некоторые лица, получающие превентивное лечение, не подверглись воздействию бактериального аэрозоля. Этим пациентам антибактериальная терапия должна быть немедленно прекращена.

В то же время следует подчеркнуть, что результаты микробиологического исследования образцов материала, взятого с поверхностей окружающей среды, не могут быть единственным критерием для назначения, продолжения или прекращения приема antimicrobных препаратов в целях профилактики ингаляционной формы сибирской язвы. Обнаружение в этих образцах *B. anthracis* может быть результатом перекрестной контаминации возбудителем при контакте с фактором передачи (напри-

мер, конвертом, содержащим *B. anthracis*), фоновой контаминацией окружающей среды спорами *B. anthracis* или ранее распыленными спорами, осевшими на окружающих поверхностях.

Превентивное лечение с целью предотвращения развития сибирской язвы должно быть начато еще до окончательного подтверждения факта применения бактериального аэрозоля и установления контингента, подвергнувшегося его воздействию:

- всем лицам, которые находились на территории, где не исключается возможность распыления (аэрозользации) материала, подозрительного на содержание спор *B. anthracis* (например, при вскрытии писем, содержащих подозрительный порошок);
- всем лицам, находившимся на территории, воздух которой вероятнее всего явился источником инфекции для уже зарегистрированных случаев заболевания ингаляционной формой сибирской язвы.

После эпидемиологического расследования превентивная антибактериальная терапия должна быть продолжена следующим группам населения:

- лицам, находившимся на территории с доказанной контаминацией воздуха аэрозолями, содержащим споры *B. anthracis*;
- лицам, находившимся на территории, для которой доказана роль ее воздушной среды в качестве источника инфекции для уже зарегистрированных случаев ингаляционной формы сибирской язвы;
- лицам, которые могли ингалировать бактериальный аэрозоль на различных этапах движения или обработки писем или других факторов передачи, содержащих *B. anthracis*;
- невакцинированным сотрудникам лабораторий, подвергшихся воздействию аэрозоля, содержащего культуру микроорганизма, идентифицированного как *B. anthracis*.

Экстренная профилактика антимикробными препаратами не показана:

- для предотвращения развития кожной формы сибирской язвы в естественных условиях;
- персоналу патологоанатомических лабораторий, вскрывающему умерших от сибирской язвы с соблюдением стандартных мер предосторожности по предотвращению передачи возбудителя контактным путем;
- медицинскому персоналу стационаров, ухаживающему за пациентами с сибирской язвой;
- сотрудникам, ежедневно работающим с почтовой корреспонденцией, при отсутствии подозрительных писем и данных о возможной угрозе инфицирования возбудителем сибирской язвы.

Возможность передачи *B. anthracis* ингаляционным путем от пациента с ингаляционной формой сибирской язвы здоровому человеку, как уже указывалось, абсолютно исключена. В связи с этим лицам, находившимся или находящимся в контакте с такими пациентами, превентивная антибактериальная терапия не проводится.

Согласно рекомендациям CDC, для превентивной терапии используют те же препараты, что и при лечении ингаляционной формы сибирской язвы в условиях массового поступления пораженных (табл. 7). Для всех возрастных групп и контингентов населения антибиотиками выбора остаются ципрофлоксацин или доксициклин [56]. Как уже указывалось, другие фторхинолоны обладают такой же эффективностью в отношении *B. anthracis*, как и ципрофлоксацин.

Использование доксициклина может оказаться более предпочтительным в связи с тем, что предотвращает формирование резистентности к ципрофлоксацину у других, более распространенных

Таблица 7. Рекомендации по лечению ингаляционной формы сибирской язвы в условиях массового поступления пораженных и проведению превентивной терапии [6]

Контингент	Стартовая антибактериальная терапия	Оптимальный режим для штаммов с доказанной чувствительностью	Длительность терапии, сут
Взрослые	Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин внутрь 500 мг 3 раза в сутки Доксициклин внутрь 100 мг 2 раза в сутки	60
Дети	Ципрофлоксацин внутрь 30 мг/(кг·сут) каждые 12 ч (максимальная доза – не более 1 г/сут)	С массой тела ≥ 20 кг: амоксициллин внутрь 500 мг 3 раза в сутки С массой тела < 20 кг: амоксициллин внутрь 40 мг/(кг·сут) 3 раза в сутки	60
Беременные	Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин внутрь 500 мг 3 раза в сутки	60
Лица с иммунодефицитными состояниями	Режимы терапии такие же, как для взрослых и детей с нормальной функцией иммунной системы		

патогенов. В качестве альтернативы доксициклину может быть использован тетрациклин по следующей схеме: для взрослых – внутрь по 500 мг 3 раза в сутки, для детей с массой тела >45 кг – взрослая доза, для детей с массой тела ≤ 45 кг – внутрь из расчета 2,5 мг/кг каждые 12 ч [6].

При получении данных о чувствительности к антибиотикам выделенного штамма *B. anthracis* рекомендуется переходить на более безопасный режим антибактериальной терапии. Так, для детей, беременных и кормящих грудью женщин оптимальной альтернативой является амоксициллин [75, 76], использование которого позволяет избежать развития токсических эффектов, характерных для фторхинолонов и тетрациклинов.

Однако амоксициллин не рекомендуется в качестве препарата для эмпирической терапии. Он может применяться только при доказанной чувствительности к пенициллину штаммов *B. anthracis*, использованных во время террористического акта. Более того, этот препарат не был одобрен FDA в связи с отсутствием данных, подтверждающих его клиническую эффективность, и уверенности в том, что препарат будет создавать терапевтические концентрации при назначении его в стандартных дозах. Тем не менее амоксициллин при противопоказаниях к ципрофлоксацину и доксициклину является альтернативным препаратом для экстренной химиопрофилактики [58]. В то же время FDA для применения в качестве целенаправленной превентивной терапии во всех возрастных группах был одобрен пенициллин G прокаин [77].

Как видно из данных табл. 7, для превентивного лечения используются только пероральные формы антибактериальных препаратов.

Оптимальная продолжительность превентивной терапии остается неизвестной. Тем не менее на основании результатов исследований сибирской язвы на животных моделях, в которых изучались частота летальных исходов и скорость элиминации спор из организма, рекомендуемая длительность химиопрофилактики антибактериальными препаратами составляет 60 сут [78]. Необходимость увеличения этих сроков обсуждается [43]. Когда превентивная терапия оказывается отсроченной или проводится прерывисто, некоторые эксперты рекомендуют, чтобы суммарная длительность приема препаратов составляла не менее 60 дней независимо от общего времени, прошедшего с момента воздействия бактериального аэрозоля [43].

Министерством здравоохранения США 18 декабря 2001 г. были разработаны дополнительные альтернативные схемы экстренной химиопрофилактики ингаляционной формы сибирской язвы для лиц,

желающих принять максимальные меры предосторожности, особенно для тех, кто подвергся массовому инфицированию *B. anthracis*. Предложены три альтернативные схемы превентивной терапии [79]:

- 1) превентивная антибактериальная терапия в течение 60 дней;
- 2) превентивная антибактериальная терапия в течение 100 дней;
- 3) превентивная антибактериальная терапия в течение 100 дней + иммунизация инактивированной сибиреязвенной вакциной (3 дозы с интервалом в 2 нед).

Длительность превентивного лечения может быть сокращена до 4 нед, но только при условии, что пациент одновременно завершил полный курс вакцинации адсорбированной инактивированной сибиреязвенной вакциной по схеме: 0, 2 и 4 нед. В остальных случаях продолжительность профилактического приема антимикробных препаратов должна составлять не менее 8 нед.

Одновременное использование антибиотиков и вакцины для экстренной профилактики сибирской язвы считается наиболее предпочтительным и доказало свою эффективность в экспериментах на животных [72, 80].

Одной из проблем, связанных с превентивной антимикробной терапией, является риск развития нежелательных лекарственных реакций, возрастающий с увеличением продолжительности приема антибиотиков. Однако высокая частота летального исхода при сибирской язве превосходит риск развития нежелательных реакций при длительном приеме препаратов.

Так, осенью 2001 г. в США регистрировались нежелательные реакции, возникавшие у почтовых служащих, которым в течение 60 дней проводилась превентивная антибактериальная терапия. Из 3428 пациентов, получавших ципрофлоксацин, тошнота, рвота, диарея и боли в животе отмечались у 19%, обморочные состояния и головокружение – у 14%, изжога и рефлюкс – у 7%, сыпь различного характера, крапивница и зуд кожи – у 6% [81]. Всего у нескольких пациентов были зарегистрированы симптомы, возможно, связанные с анафилактическими реакциями (затруднения при дыхании, глотании, чувство сдавливания в области шеи, отек губ, языка или лица) и потребовавшие медицинского наблюдения. Тяжелых реакций и летальных исходов, связанных с приемом препарата, не зарегистрировано. Всего 3% пациентов, находившихся под наблюдением, были вынуждены прекратить прием препарата из-за развития нежелательных реакций [81].

Не менее важно и то, что длительный прием антимикробного препарата может способствовать селекции резистентности к нему других, более распространенных и клинически значимых возбудителей [82]. Наряду с гибелью патогенных микроорганизмов при длительном использовании фторхинолонов, как и других антибиотиков, происходит гибель нормальной микрофлоры организма человека.

Рекомендуемые для профилактики сибирской язвы новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) обладают высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*. При необоснованном и длительном применении этих препаратов это может способствовать формированию новой популяции пневмококков, резистентных не только к пенициллину, но и к фторхинолонам [83].

В настоящее время отсутствуют контролируемые исследования на людях или экспериментальных животных, касающиеся необходимости превентивной антибактериальной терапии и/или вакцинации при подозрении на инфицирование *B. anthracis* контактным или алиментарным путем.

Развитие кожной или гастроинтестинальной формы сибирской язвы у людей в подавляющем

большинстве случаев является следствием эпизодов сибирской язвы среди крупного рогатого скота. При контакте с потенциально инфицированным животным или употреблении мяса, подозрительно на инфицирование возбудителем сибирской язвы, на основании патогенеза болезни, регистрируемой длительности инкубационного периода, мнения экспертов, а также с учетом отсутствия данных экспериментальных и клинических исследований экстренная химиопрофилактика может заключаться в назначении антибактериальной терапии длительностью 7–14 дней [60].

В то же время эксперты CDC, как указано выше, считают, что в естественных условиях превентивная антибактериальная терапия не показана для предотвращения развития кожной формы сибирской язвы [78].

Несколько лет назад с целью экстренной профилактики в нашей стране использовали специфический сибирезязвенный иммуноглобулин внутримышечно в дозе 20–80 мл. Однако его применение было прекращено в связи с высокой частотой развития тяжелых аллергических реакций (сывороточная болезнь).

Литература

- Harrison L.H., Ezzell J.W. Evaluation of serologic tests for diagnosis of anthrax after an outbreak of cutaneous anthrax in Paraguay. *J Infect Dis* 1989; 160:706-10.
- Danies J.C. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. *Centr Afr J Med* 1982; 28:291-8.
- Smego R.A. Jr, Gebrian B., Desmangels G. Cutaneous Manifestation of Anthrax in Rural Haiti. *Clin Infect Dis* 1998; 26:97-102.
- Kumar A., Kanungo R., Bhattacharya S., Badrinath S., Dutta T.K., Swaminathan R.P. Human anthrax in India: urgent need for effective prevention. *J Commun Dis* 2000; 32:240-6.
- Caksen H., Arabaci F., Abuhandan M., Tuncer O., Cesur Y. Cutaneous anthrax in eastern Turkey. *Cutis* 2001; 67:488-92.
- Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., et al. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 1999; 281:1735-45.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Investigation of Bioterrorism-Related Inhalational Anthrax – Connecticut. 2001 MMWR 2001; 50:1077-9.
- Enserink M. ANTHRAX: A Second Anthrax Genome Project. *Science* 2001; 294:1812.
- Turnbull P.C.B., Kramer J.M. Bacillus. In: Balows A., Hausler W.J.Jr., Herrmann K.L., et al. *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed. Washington, DC, American Society for Microbiology; 1991. p. 296-303.
- UK gives guidance on anthrax [editorial]. *Scrip* 2001; 2689:5.
- Friedlander A.M. Anthrax. In: Sidell F.R., Takafuji E.T., Franz D.R., editors. *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington, DC: Office of the Surgeon General, US Dept of the Army; 1997:467-78.
- Dhawan B., Desikan-Trivedi P., Chaudhry R., Narang P. Bioterrorism: a threat for which we are ill prepared. *Natl Med J India* 2001; 14:225-30.
- Cieslak T.J., Eitzen E.M. Jr. Clinical and Epidemiologic Principles of Anthrax. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:552-5.
- Meselson M., Guillemin J., Hugh-Jones M., Langmuir A., Popova I., Shelokov A., Yampolskaya O., et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994; 266:1202-7.
- Grinberg L.M., Abramova F.A., Yampolskaya O.V., Walker D.H., Smith J.H. Quantitative pathology of inhalational anthrax I: quantitative microscopic findings. *Mod Pathol* 2001 May; 14:482-95.
- Lew D.P. *Bacillus anthracis* (Anthrax). In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. V. 2. p. 2215-20.
- Green B.D., Battisti L., Koehler T.M., Thorne C.B., Ivins B.E. Demonstration of capsule plasmid in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun* 1985; 49:291-7.
- Mikesell P., Ivins B.E., Ristroph J.D., Dreier T.M. Evidence for plasmid-mediated toxin production in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun* 1983; 39:371-6.
- Sirard J.C., Mock M., Fouet A. The three *Bacillus anthracis* toxin genes are coordinately regulated by bicarbonate and temperature. *J Bacteriol* 1994; 176:5188.

20. Bhatnagar R., Batra S. Anthrax toxin. *Crit Rev Microbiol* 2001; 27:167-200.
21. Bradley K.A., Mogridge J., Mourez M., Collier R.J., Young J.A. Identification of the cellular receptor for anthrax toxin. *Nature* 2001; 414:225-9.
22. Ahuja N., Kumar P., Bhatnagar R. Hydrophobic residues Phe552, Phe554, Ile562, Leu566, and Ile574 are required for oligomerization of anthrax protective antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287:542-9.
23. Singh Y., Khanna H., Chopra A.P., Mehra V. A dominant negative mutant of *Bacillus anthracis* protective antigen inhibits anthrax toxin action *in vivo*. *J Biol Chem* 2001; 276:22090-4.
24. Duesbery N.S., Webb C.P., Leppla S.H., et al. Proteolytic inactivation of MAP-kinase-kinase by anthrax lethal factor. *Science* 1998; 280:734-7.
25. Lin C.G., Kao Y.T., Liu W.T., et al. Cytotoxic effects of anthrax lethal toxin on macrophage-like cell line j774a.1. *Curr Microbiol.* 1996; 33:224-7.
26. Pannifer A.D., Wong T.Y., Schwarzenbacher R., Renatus M., Petosa C., Bienkowska J., Lacy D.B., Collier R.J., Park S., Leppla S.H., Hanna P., Liddington R.C. Crystal structure of the anthrax lethal factor. *Nature* 2001; 414:229-33.
27. Farrar W.E. Anthrax: virulence and vaccines. *Ann Intern Med* 1994; 121:379.
28. Fox J. Bioterrorism: microbiology key to dealing with threats [letter]. *ASM News* 1998; 64:225-7.
29. Mourez M., Kane R.S., Mogridge J., Metallo S., Deschatelets P., Sellman B.R., Whitesides G.M., Collier R.J. Designing a polyvalent inhibitor of anthrax toxin. *Nat Biotechnol* 2001; 19:958-61.
30. Liu X.H., Collier R.J., Youle R.J. Inhibition of Axotomy-induced Neuronal Apoptosis by Extracellular Delivery of a Bcl-XL Fusion Protein. *J Biol Chem* 2001; 276:46326-32.
31. Watters J.W., Dewar K., Lehoczky J., Boyartchuk V., Dietrich W.F. Kif1C, a kinesin-like motor protein, mediates mouse macrophage resistance to anthrax lethal factor. *Curr Biol* 2001; 11:1503-11.
32. Hanna P. How anthrax kills. *Science* 1998; 280:1671-3.
33. Abramova F.A., Grinberg L.M., Yampolskaya O.V., Walker D.H. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak in 1979. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:2291-4.
34. Celebi S., Aykan U., Alagoz G., Esmerligil S. Palbebral anthrax. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11:171-4.
35. Soysal H.G., Kiratli H., Recep O.F. Anthrax as the cause of preseptal cellulitis and cicatricial ectropion. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:208-9.
36. Hanter P. In response to Recent Events: Update on *Bacillus anthracis*. *ESCMID News* 2001; 3:23-6.
37. Khajehdehi P. Toxemic shock, hematuria, hypokalemia, and hypoproteinemia in a case of cutaneous anthrax. *Mt Sinai J Med* 2001;68:213-5.
38. Brachman P.S., Friedlander A.M. Anthrax. In: Plotkin & Mortimer, ed. *Vaccines*. Philadelphia (PA): W.B. Saunders; 1994. p. 730.
39. Dodanay M., Almac A., Hanagasi R., Primary throat anthrax. A report of six cases. *Scand J Infect Dis.* 1986; 18:415-9.
40. Ndyabahinduka D.G.K., Chu I.H., Abdou A.H., Gaifuba J.K. An outbreak of human gastrointestinal anthrax. *Ann Ist Super Sanita* 1984; 20:205-8.
41. Brachman P.S., Kaufmann A.F. Anthrax. In: Evans A.S., Brachman P.S., et al. *Bacterial infections of humans*. New York: Plenum Medical Book Company; 1998. p. 95-111.
42. Buchanan T.M., Feeley J.C., Hayes P.S., et al. Anthrax indirect microhemagglutination test. *J Immunol.* 1971; 107:1631.
43. Clinical Issues in the Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Anthrax [editorial]. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:222-5.
44. Turnbull P.C.B., Doganay M., Lindeque P.M., et al. Serology and anthrax in humans, livestock and Etosha National Park wildlife. *Epidemiol Infect.* 1992; 108:299-313.
45. Patra G., Vaissaire J., Weber-Levy M., le Doujet C., Mock M. Molecular Characterization of *Bacillus* Strains Involved in Outbreak of Anthrax in France in 1997. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3412-4.
46. Smith K.L., DeVos V., Bryden H., Price L.B., Hugh-Jones M.E., Keim P. *Bacillus anthracis* Diversity in Kruger National Park. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3780-4.
47. Pitt M.L., Little S.F., Ivins B.E., Fellows P., Barth J., Hewetson J., Gibbs P., Dertzbaugh M., Friedlander A.M. *In vitro* correlate of immunity in a rabbit model of inhalational anthrax. *Vaccine* 2001; 19:4768-73.
48. Halperin G., Marcus H. Application of recovery tests in the validation of immunoassays for assessing the immunogenicity of *B. anthracis* PA vaccine. *PDA J Pharm Sci Technol* 2001; 55:150-61.
49. Shlyakhov E., Rubinstein E. Evaluation of the anthraxin skin test for diagnosis of acute and past human anthrax. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15:242-5.
50. Munoz F.M., Galasso G.J., Gwaltney J.M., et al. Current research on influenza and other respiratory viruses: II International Symposium. *Antiviral Res* 2000; 46:91-124.
51. Brook I., Elliott T.B., Pryor H.I., Sautter T.E., Gnade B.T., Thakar J.H., Knudson G.B. *In vitro* resistance of *Bacillus anthracis* Sterne to doxycycline, macrolides and quinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18:559-62.
52. Odendaal M.W., Peterson P.M., de Vos V., Botha A.D. The antibiotic sensitivity patterns of *Bacillus anthracis* isolated from the Kruger National Park. *Onderstepoort J Vet Res* 1991; 58:17-9.
53. Doganay M., Aydin N. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:333-5.
54. Lightfoot N.F., Scott R.J., Turnbull P.C. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Salisbury Med Bull* 1990; 68: S 95-8.
55. Dixon T.C., Meselson M., Guillemin J., Hanna P.C. Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341:815-26.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax and Interim Guidelines for Exposure Management and Antimicrobial Therapy. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001 October 24; 50:909-19.
57. Roche K.J., Chang M.W., Lazarus H. Cutaneous anthrax

- infection: images in clinical medicine. N Engl J Med 2001. Available from: URL: <http://www.nejm.org>.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Update: interim recommendations for antimicrobial prophylaxis for children and breastfeeding mothers and treatment of children with anthrax. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:1014-6.
 59. Lalitha M.K., Thomas M.K. Penicillin resistance in *Bacillus anthracis*. The Lancet 1997; 349:1522.
 60. Centers for Disease Control and Prevention. Use of Anthrax Vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49(No. RR-15):5-7.
 61. Pasteur L., Chamberlain C-E, Roux E. Compte rendu sommaire des experiences faites a Pouilly-le-Fort, pres Melun, sur la vaccination chrabonneuse [French]. Comptes Rendus des seances De LAcademie des Sciences 1881; 92:1378-83.
 62. Price B.M., Liner A.L., Park S., Leppla S.H., Mateczun A., Galloway D.R. Protection against anthrax lethal toxin challenge by genetic immunization with a plasmid encoding the lethal factor protein. Infect Immun 2001; 69:4509-15.
 63. Turnbull P.S.B., Broster M.G., Carman J.A., Manchee R.J., Melling J. Development of antibodies to protective antigen and lethal factor components of anthrax toxin in humans and guinea pigs and their relevance to protective immunity. Infect Immun 1986; 52:356-63.
 64. Anthrax vaccines. Med Lett Drugs Thera 1998; 40:52-3.
 65. Friedlander M., Pittman R., Parker G.W. Anthrax Vaccine. Evidence for Safety and Efficacy Against Inhalational Anthrax. JAMA 1999; 282:2104-6.
 66. Turnbull P.C.B. Anthrax vaccine: Past, present and future. Vaccine. 1991; 9:533-9.
 67. Ivins B.E., Pitt M.L.M., Fellows P.F., et al. Comparative efficacy of experimental anthrax vaccine candidates against inhalation anthrax in rhesus macaques. Vaccine 1998; 16:1141-8.
 68. Pittman P.R., Gibbs P.H., Cannon T.L., Friedlander A.M. Anthrax vaccine: short-term safety experience in humans. Vaccine 2001; 20:972-8.
 69. National Communicable Disease Center. Investigational new drug application for anthrax protective antigen, aluminum hydroxide absorbed. FDA № DBS-IND 180, 1970.
 70. Swanson-Biearman B., Krenzelo E.P. Delayed life-threatening reaction to anthrax vaccine. J Clin Toxicol 2001; 39:81-4.
 71. Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management – United States, 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48:69-74.
 72. Friedlander A.M., Welkos S.L., Pitt M.L.M., Ezzell J.W., Worsham P.L., et al. Postexposure prophylaxis against experimental anthrax. J Infect Dis 1993; 167:1239-43.
 73. Reuveny S., White M.D., Adar Y.Y., Kafri Y., Altboum Z., Gozes Y., Kobiler D., Shafferman A., Velan B. Search for correlates of protective immunity conferred by anthrax vaccine. Infect Immun 2001; 69:2888-93.
 74. Welkos S., Little S., Friedlander A., Fritz D., Fellows P. The role of antibodies to *Bacillus anthracis* and anthrax toxin components in inhibiting the early stages of infection by anthrax spores. Microbiology 2001; 147(Pt 6):1677-85.
 75. Prophylactic treatment of anthrax with antibiotics [editorial]. BMJ 2001; 323:1017-8.
 76. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for antimicrobial prophylaxis among asymptomatic pregnant women after exposure to *Bacillus anthracis*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:960.
 77. Food and Drug Administration. Prescription drug products: doxycycline and penicillin G procaine administration for inhalational anthrax (post-exposure). Fed Reg 2001; 66-55679-82.
 78. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for investigation of and response to *Bacillus anthracis* exposures. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:987-90.
 79. Centers for Disease Control and Prevention. Additional options for preventive treatment for persons exposed to inhalational anthrax. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:1142, 1151.
 80. Henry L. Inhalational Anthrax: Threat, Clinical Presentation, and Treatment. J Am Acad Nurse Pract. 2001; 13:164-8.
 81. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Adverse events associated with anthrax prophylaxis among postal employees – New Jersey, New York City, and District of Columbia Metropolitan area, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:1051-4.
 82. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7:337-41.
 83. Ferrandiz M.J., Fenoll A., Linares J., De La Campa A. Horizontal transfer of parC and gyrA fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44:840-7.