

УДК [57:323.28]+615.28.03

## Биотерроризм: значение антимикробных препаратов

(Лекция)\*

Э. Рубинштейн

Медицинский факультет университета Тель-Авива, Тель-Хашомер, Израиль

### Bioterrorism: Role of Antimicrobial Agents

(Lecture)\*\*

E. Rubinstein

Tel-Aviv University School of Medicine, Tel-Hashomer, Israel

#### Введение

В последнее десятилетие терроризм стал одной из острейших проблем современного общества. Среди вновь возникших проблем, на которые было обращено пристальное внимание, появился вопрос о возможности применения террористами в качестве средства уничтожения людей *биологических агентов*.

Среди оружия массового поражения различные виды *биологического оружия* являются не менее, а, возможно, и более опасными, чем химическое оружие, в том числе и нервно-паралитический газ. Более того, при определенных условиях биологическое оружие может оказаться таким же разрушительным, как и ядерное.

Так, например, несколько килограммов спор возбудителя сибирской язвы могут уничтожить такое же количество гражданского населения, как и ядерная бомба, равная по мощности бомбе, сброшенной на Хиросиму.

Неизвестно, когда и где может быть предпринята попытка биотерроризма, а самое главное – какие биологические агенты будут использованы в качестве инструмента террора. Однако террористы постоянно ищут новые средства для достижения сво-

их целей, в связи с чем угроза или попытки использования биологического оружия сохраняются.

Инфекционные заболевания, которые могут развиться в результате биологической атаки, имеют неспецифические клинические симптомы (например, лихорадка), особенно в первые часы и сутки с момента их развития. Однако знание определенных дифференциально-диагностических признаков позволяет еще до применения специальных методов идентификации предположить круг наиболее вероятных возбудителей, которые теоретически могут быть использованы в качестве биологического оружия.

Так, сочетание лихорадки с появлением на коже пятнисто-папулезной сыпи или везикул должно наводить на мысль о возможном развитии у пациента геморрагической лихорадки, оспы или туляремии. Наличие гриппоподобного синдрома или сочетание бронхолегочного синдрома с лихорадкой, кашлем с кровавистой мокротой и асфиксией позволяет в условиях возможной биологической атаки заподозрить в качестве возбудителя *Bacillus anthracis*, а такие симптомы, редко встречающиеся при других инфекционных заболеваниях, как нисходящий бульбарный паралич или тяжелое поражение легких с асфиксией на фоне нормальной температуры тела, позволяют предположить ботулизм.

Более подробно дифференциальный диагноз ведущих клинических симптомов в условиях возможного применения бактериологического оружия представлен в табл. 1.

\* Прочитана на IV Международной конференции МАКМАХ «Антимикробная терапия» 18–21 июня 2001 г., Москва.

\*\* Has been given on IV IACSMAC International conference «Antimicrobial therapy» 18–21 June 2001, Moscow.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз ведущих клинических симптомов инфекций в условиях применения биологического оружия

Ведущий клинический симптом	Предполагаемые инфекции и возбудители
Лихорадка	Все инфекции
Гриппоподобный синдром (лихорадка, головная боль, озноб, миалгии)	Сибирская язва
Петехиальная/экхимозная сыпь	Геморрагическая лихорадка, чума
Лихорадка + пятнисто-папулезная сыпь	Геморрагическая лихорадка, натуральная оспа, туляремия
Лихорадка + везикулярная сыпь	Натуральная оспа, туляремия
Боль в горле, затруднения при глотании	Ботулизм, лихорадки Ласса, Эбола, туляремия, ригин, микотоксин
Энцефалит	Вирусный лошадиный энцефаломиелит, геморрагическая лихорадка, чума
Лихорадка, ригидность затылочных мышц	Вирусный лошадиный энцефаломиелит, сибиреязвенный менингит
Паралич (бульбарный, нисходящий)	Ботулизм
Лихорадка, нарушение функции почек	Геморрагическая лихорадка
Лихорадка, кашель, респираторный дистресс-синдром взрослого типа, пневмония	Чума, лихорадка Ку, туляремия, геморрагическая лихорадка,
Бронхолегочный синдром, лихорадка, кашель с геморрагической мокротой, асфиксия	Сибирская язва
Бронхолегочный синдром, асфиксия, нормотермия	Ботулизм

Как указано выше, история современности не считает не так уж много случаев приобретения бактериологического оружия или попыток применения биологических агентов в качестве инструмента террора (табл. 2).

За 40-летний период, с 1960 по 1999 г., зарегистрировано всего 66 преступлений и 55 террористических актов, в которых использовались биологические агенты. Однако ни одна попытка их применения с целью массового поражения не оказалась успешной. Всего 8 преступлений, связанных с использованием биологического оружия, привели к жертвам среди гражданского населения (29 летальных исходов и 31 пострадавший).

Из известных истории актов биотерроризма только в 1 случае были жертвы среди населения: использование в 1984 г. членами секты Rajneesh в качестве оружия *Salmonella typhimurium* в барах-ресторанах городов округа Дэйлс (штат Орегон, США) вызвало пищевые отравления 751 человека, но не привело к летальным исходам. Тем не менее число подобных инцидентов (главным образом ложных угроз) резко возросло в последние годы.

Спектр организаций и отдельных личностей, способных использовать биологические агенты в качестве инструмента террора, различающихся по составу групп, источникам финансирования, идеологии, мотивациям и используемым методам, очень широк. В него входят крупные, хорошо финансируемые организации (например, Аум Синрикё в Японии), оппозиционные повстанческие группы, рели-

гиозные и культовые секты, пропагандирующие идеологию «конца света», сторонники движения неприсоединения, отдельные расколовшиеся политические движения и группировки, а также террористы-одиночки и многие др.

Неправильным было бы считать, что ни одной из этих многочисленных организаций не удастся успешно использовать для достижения своих целей биотерроризм, тем более количество источников биологического оружия во всем мире велико. Так, по приблизительным подсчетам, в 67 странах сосредоточено 453 коллекции различных бактериальных штаммов, принадлежащие различным организациям, 54 из которых занимаются торговлей возбудителем сибирской язвы, 18 – чумы. Всего же в мире насчитывается около 1000 банков микроорганизмов.

По существу, производство биологического оружия не требует какого-либо специального оборудования, поскольку в природе уже имеется большое количество потенциально опасных для человека микроорганизмов.

Так, по данным департамента НАТО по биологической защите гражданского населения, их перечень насчитывает 39 агентов и включает бактерии (в том числе риккетсии), вирусы и токсины, которые могут быть использованы в качестве биологического оружия [1]. Критериями, используемыми для их отбора, являются высокая контагиозность, стабильность в окружающей среде, легкость организации широкомасштабного производства и тяжесть вызываемого возбудителем заболевания.

Таблица 2. История биотерроризма

Террористическая организация	Год	Мотивация, преследуемые цели	Идеология	Объекты нападения	Используемое оружие	Способ нападения
Везе Андеграунд (Weather Underground)	1970	Создание временных беспорядков в городах США с целью продемонстрировать беспомощность федерального правительства	Революционное движение, выступавшее против империализма США и войны во Вьетнаме	Население городов США	Попытка приобретения биологического оружия путем шантажа солдата-гомосексуалиста	Загрязнение городской системы водоснабжения
Красные бригады (Red Army Faction)	1980	Планировалось нападение на представителей власти и ведущих бизнесменов Западной Германии с применением биологического оружия	Марксистско-революционная идеология	Неизвестны	По утверждению членов группы, велось производство ботулинического токсина на конспиративной квартире в Париже	Неизвестен
Секта Рейнеши (Rajneeshee Cult)	1984	Выведение из строя избирателей в целях одержания победы на местных выборах и захвата политического контроля в округах штата Орегон	Индийская религиозная секта, возглавляемая харизматическим гуру	Местные жители городов округов Дейлс и Васко, штат Орегон (США)	<i>Salmonella typhimurium</i>	Различные способы, главным образом заражение продуктов в барах-ресторанах
Патриоты Миннесоты (Minnesota Patriots Council)	1991	Нанесение ущерба федеральному правительству, личная месть	Выражение протеста против вводимых правительством налогов; правоцентристское «патриотическое» движение	Руководство департамента внутренних финансов, заместитель верховного маршала страны, представители местной законодательной власти	Рицин, выделенный из касторовых бобов, полученный через службу торговли по почтовым заказам	Планировалось использование рицина путем его смешивания с диметилсульфоксидом и алоэ, вводимыми в кожу или в виде сухого аэрозоля
Аум Синрикё (Aum Shinrikyo)	1995	Доказательство приближающегося апокалипсиса, уничтожение врагов и соперников, остановить неправильный правительственный курс, захватить контроль над японским правительством	Пропаганда «конца света» с целью установления теократического режима в Японии, возглавляемого властным харизматическим лидером	Гражданское население, отдельные противники секты, судьи и полиция, преследующие представителей секты	Биологические агенты (сибирская язва, ботулинический токсин, возбудитель лихорадки Ку, вирус Эбола) и химическое оружие (зарин, Vi-газы, цианиды)	По меньшей мере 10 попыток использования аэрозоля, содержащего возбудителей особо опасных инфекций; все атаки завершились провалом
Ларри Вейн Гаррис (Larry Wayne Harris)	1998	Объявление тревоги об угрозе применения Ираком против США биологического оружия; стремление добиться отделения территории США, где проживает белокожее население	Связь с христианством и националистическими организациями (например, сторонниками пропаганды превосходства арийской нации)	Имитация угрозы нападения на американское правительство от имени правоцентристских «патриотических» организаций	Купленные на «черном рынке» возбудители чумы и сибирской язвы, а также некоторые другие бактерии	Обсуждалось распыление бактериологического оружия с самолетов, удобряющих почву

По данным W. Carus, в XX веке зарегистрировано более 100 подтвержденных случаев незаконного использования биологических агентов, из которых 19 представляли собой террористические акты [2]. Спектр использованных патогенов очень широк и включает как агентов, почти не способных вызвать заболевание, таких, как *Ascaris suum*, так и хорошо известных – *B. anthracis*, рицин, чума, ботулинический токсин (табл. 3).

Далее речь пойдет о двух микроорганизмах, которые традиционно рассматриваются в качестве наиболее эффективного биологического оружия.

### Сибирская язва

С точки зрения большинства представителей военных ведомств и антитеррористических организаций наибольшую угрозу в качестве самостоятель-

ности при ингаляционной форме сибирской язвы колеблется от 87 до 95%.

Сибирская язва представляет собой инфекционное заболевание, вызываемое *B. anthracis* – аэробной грамположительной спорообразующей палочкой. Споры этого возбудителя имеют размеры от 2 до 6 мкм, легко образуют аэрозоль и способны выживать в окружающей среде в течение 40 лет. ID<sub>50</sub> – *infecting dose (minimal)* для человека достаточно высоко и составляет 8000–10 000 спор, чем отчасти и объясняется редкость развития сибирской язвы у жителей Западного полушария, в том числе и у лиц, проживающих в районах с высоким уровнем контаминации почвы этим возбудителем.

*B. anthracis* продуцирует, как минимум, 3 фактора патогенности, которые определяют его высокую вирулентность: *отечный фактор* (EF), *летальный*

Таблица 3. Биологические агенты, используемые террористами

Агенты	Возбудители	Токсины
Традиционно считающиеся биологическим оружием	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Brucella suis</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Francisella tularensis</i> Возбудитель натуральной оспы Возбудители вирусных энцефалитов Возбудители вирусных геморрагических лихорадок	Ботулинический токсин Рицин Стафилококковый энтеротоксин
Использовавшиеся в качестве инструмента биотерроризма	<i>Ascaris suum</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Giardia lamblia</i> ВИЧ <i>Rikketsia prowazekii</i> <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Schistosoma</i> spp. <i>Vibrio cholerae</i> Возбудители вирусных геморрагических лихорадок Вирус желтой лихорадки <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pestis</i>	Ботулинический токсин Холерный эндотоксин Дифтерийный токсин Никотин Рицин Змеиный яд Тетродотоксин

ного биологического оружия представляет собой возбудитель *сибирской язвы*. Экспертами ВОЗ вычислено, что через 3 дня после применения 50 кг спор возбудителя сибирской язвы на протяжении двухкилометровой зоны по направлению ветра в сторону города с населением 500 000 человек будут наблюдаться поражение 125 000 (25%) жителей и 95 000 летальных исходов [3].

Более того, установлено, что летальность при применении аэрозоля, состоящего из спор *B. anthracis*, на протяжении 100-километровой границы при идеальных метеорологических условиях составила бы 50% [3]. В целом же уровень леталь-

*фактор* (LF) и *протективный антиген* (РА), образующий полипептидную капсулу. Инкубационный период при ингаляционном пути поступления возбудителя сибирской язвы варьирует от 1 до 6 дней.

Учитывая стремительно прогрессирующее течение сибирской язвы и высокую летальность, жизненно важным является как можно более раннее назначение антибиотиков. В связи с трудностями быстрой микробиологической диагностики этого заболевания всем лицам с клинической картиной предполагаемой сибирской язвы соответствующая антибактериальная терапия должна быть начата немедленно.

Таблица 4. Рекомендации по лечению клинически доказанной ингаляционной формы сибирской язвы в условиях ограниченного поступления пораженных, нуждающихся в антибактериальной терапии

Контингент	Стартовая антибактериальная терапия	Оптимальный режим антибактериальной терапии для штаммов с доказанной чувствительностью	Длительность терапии, сут
Взрослые	Ципрофлоксацин внутривенно 400 мг 2 раза в сутки	Бензилпенициллин внутривенно 4 млн МЕ 6 раз в сутки Доксициклин внутривенно 100 мг 2 раза в сутки	60
Дети	Ципрофлоксацин внутривенно 20–30 мг/кг/сут 2 раза в сутки (максимальная доза – не более 1 г/сут)	В возрасте до 12 лет: бензилпенициллин внутривенно 50 000 МЕ/кг 4 раза в сутки Старше 12 лет: бензилпенициллин внутривенно 4 млн МЕ 6 раз в сутки	60
Беременные	Ципрофлоксацин внутривенно 400 мг 2 раза в сутки	Бензилпенициллин внутривенно 4 млн МЕ 6 раз в сутки Доксициклин внутривенно 100 мг 2 раза в сутки	60
Лица с иммунодефицитными состояниями	Режимы терапии такие же, как для взрослых и детей с нормальной функцией иммунной системы		

Природные штаммы *B. anthracis*, как правило, чувствительны ко многим антибиотикам, в том числе и к бензилпенициллину, который на протяжении всей истории лечения сибирской язвы использовался в качестве препарата выбора. Однако уже сейчас, хотя и в достаточно редких случаях, обнаруживаются штаммы, резистентные к некоторым антибиотикам, которые при необходимости легко могут быть получены в лабораторных условиях [4].

В связи с этим в качестве препарата выбора для лечения лиц с ингаляционной формой сибирской язвы, развившейся в результате применения бактериологического оружия, большинство экспертов предлагает использовать ципрофлоксацин внутривенно в дозе 400 мг каждые 12 ч. Другие препараты группы фторхинолонов (офлоксацин, левофлоксацин) обладают такой же активностью в отношении *B. anthracis*, как и ципрофлоксацин.

Приемлемой альтернативой считается доксициклин, вводимый внутривенно в дозе 100 мг каждые 12 ч. Однако в настоящее время имеются отдельные сообщения о существовании доксициклинорезистентных штаммов *B. anthracis*. В то же время более низкая по сравнению с фторхинолонами стоимость тетрациклинов должна учитываться при выборе оптимального антибиотика, особенно в условиях массового поступления пораженных.

В качестве альтернативы доксициклину может использоваться тетрациклин. В тех случаях, когда *B. anthracis* чувствительна к бензилпенициллину, он может быть использован по следующей схеме: 2 млн МЕ внутривенно каждые 2 ч или 4 млн МЕ внутривенно каждые 4 ч. Соответствующие дозы препаратов и режимы терапии, применяемые у де-

тей, беременных и лиц с иммунодефицитными состояниями, приведены в табл. 4 [5].

Продолжительность антибактериальной терапии, как видно из данных табл. 4, должна составлять не менее 60 дней, при этом как можно быстрее, по мере улучшения состояния пациента, необходимо переходить с парентерального применения препаратов на их пероральный прием. Риск рецидивирования инфекции сохраняется еще в течение 60 сут, что объясняется возможностью более позднего прорастания в вегетативные формы отдельных спор возбудителя.

Использование парентеральных форм антибиотиков показано для лечения клинически доказанной сибирской язвы только в тех случаях, когда число пациентов, нуждающихся в терапии, ограничено. В условиях массового поражения, когда количество пострадавших, нуждающихся в антибактериальной терапии, достаточно велико, а также для превентивного лечения следует использовать пероральные формы препаратов (табл. 5).

Всем лицам, подвергшимся в результате террористического акта воздействию бактериального аэрозоля, а также при угрозе или подозрении на биологическую атаку с использованием возбудителя сибирской язвы как можно раньше должно быть проведено превентивное лечение. Его начало при угрозе или подозрении на использование бактериального аэрозоля может быть отсрочено на 24–48 ч до уточнения ситуации.

Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC – *Centers for Disease Control*) США рекомендуют использовать для превентивной терапии сибирской язвы у взрослых те же препараты, что и при ее лечении в условиях массового поражения: ципро-

Таблица 5. Рекомендации по лечению клинически доказанной ингаляционной формы сибирской язвы в условиях массового поступления пораженных и проведению превентивной терапии

Контингент	Стартовая антибактериальная терапия	Оптимальный режим антибактериальной терапии для штаммов с доказанной чувствительностью	Длительность терапии, сут
Взрослые	Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 раза в сутки	Амоксициллин внутрь 500 мг 4 раза в сутки Доксициклин внутрь 100 мг 2 раза в сутки	60
Дети	Ципрофлоксацин внутрь 20–30 мг/кг/сут 2 раза в сутки (максимальная доза – не более 1 г/сут)	С массой тела $\geq 20$ кг: амоксициллин внутрь 500 мг 3 раза в сутки С массой тела $< 20$ кг: амоксициллин внутрь 40 мг/кг 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		

флоксацин внутрь в дозе 500 мг 2 раза в сутки или доксициклин внутрь в дозе 100 мг 2 раза в сутки [6].

Для превентивного лечения детей CDC рекомендует использовать ципрофлоксацин внутрь из расчета 20–30 мг/кг/сут равными дозами каждые 12 ч. В качестве альтернативы ципрофлоксацину предлагается доксициклин внутрь по схеме: 5 мг/кг/сут равными дозами каждые 12 ч. Данный препарат не показан для лечения детей в возрасте до 9 лет. Однако более высокий риск, связанный с возможным развитием сибирской язвы, диктует необходимость использования тетрациклинов для превентивной терапии в условиях, когда ограниченные возможности снабжения лекарственными препаратами или наличие у пациента аллергических реакций препятствует применению ципрофлоксацина [6].

Более того, во всех возрастных группах всем лицам, ингалировавшим аэрозоль, содержащий возбудителя сибирской язвы, должна быть проведена иммунопрофилактика путем введения как минимум 3 доз вакцины по схеме: 0, 2 и 4 нед [6]. При этом превентивная антибактериальная терапия должна продолжаться до завершения полного курса вакцинации, то есть не менее 4 нед.

Одновременное проведение вакцинации и превентивной антибиотикотерапии позволяет сократить длительность последней до 30–45 дней. Если вакцинация невозможна, длительность профилактического приема антибиотиков должна составлять не менее 8 нед [6].

Необходимость одновременного использования вакцины против сибирской язвы и проведения химиопрофилактики подтверждена на экспериментальных моделях ингаляционной формы сибирской язвы у животных [7]. В ходе этого исследования 90% животных контрольной группы и 80% животных, у которых проводилась только вакцинопрофилактика, погибли в течение первых 2–3 нед.

Более того, погибла значительная часть тех животных, получавших антимикробные препараты, длительность терапии которых составила всего 30 сут. Тем не менее выживаемость невакцинированных животных, которым проводилась только антибактериальная терапия, оказалась достаточно высокой: в группе животных, получавших пенициллин, – 70% ( $p < 0,02$ ), ципрофлоксацин – 80% ( $p < 0,002$ ), доксициклин – 90% ( $p < 0,002$ ).

Однако, несмотря на высокую эффективность антибиотиков, после возникновения рецидива заболевания (повторное воздействие возбудителя на 60-е сутки от начала эксперимента) подавляющее большинство невакцинированных животных погибло в последующие 10 дней. При этом у животных, которым параллельно с антибактериальной терапией проводилась иммунизация вакциной против сибирской язвы, выживаемость в конечном итоге составила 90%.

Приведенные рекомендации, касающиеся использования антибиотиков в условиях применения *B. anthracis* в качестве бактериологического оружия, основываются на результатах немногочисленных экспериментов на животных моделях, современных знаниях об *in vitro* чувствительности возбудителей к антимикробным препаратам и требованиях, возникающих при необходимости лечения большого количества пораженных. При этом, несмотря на отсутствие клинических исследований по лечению ингаляционной формы сибирской язвы у людей, все рекомендуемые в настоящее время препараты продемонстрировали свою высокую эффективность в экспериментах на животных.

Так, в исследовании D.J. Kelly и соавт. было показано, что у обезьян, получавших дозы антибиотиков, рассчитанные для применения у человека, средние значения пиковых и остаточных концентраций препаратов (ципрофлоксацин, бензилпени-

циллин, доксициклин), развивающихся в плазме, намного превышают значения их МПК для *B. anthracis* [8]. Например, максимальная концентрация цiproфлоксацина, развивающаяся в плазме после его приема внутрь, составляет 0,98–1,69 мг/л, что значительно превышает значение МПК цiproфлоксацина для *B. anthracis*, которое составляет 0,03–0,06 мг/л.

Преимущество использования фторхинолонов, в первую очередь цiproфлоксацина, заключается в оптимальном соотношении между их клинической эффективностью и уровнем чувствительности к ним возбудителя сибирской язвы. Однако уже появились тревожные сообщения о возможности формировании резистентности у *B. anthracis* к фторхинолонам.

В исследовании Ch.H. Choe и соавт. многократный пересев *B. anthracis* (штамм Sterne) на среде с добавлением офлоксацина после 13 пассажей привел к повышению МПК офлоксацина до 0,8 мг/л. При этом значение МПК, равное 0,8 мг/л, сохранялось и в последующих 5 пассажах [9]. В то же время значение МПК доксициклина для *B. anthracis* не изменилось на протяжении всех 18 пассажей.

Таким образом, в этом пилотном исследовании была продемонстрирована возможность снижения *in vitro* чувствительности *B. anthracis* к офлоксацину, что указывает на вероятность развития резистентности возбудителя *in vivo* в результате широкого и неоправданного использования антимикробных препаратов, что, в свою очередь, может создать угрозу общественному здоровью, поскольку фторхинолоны в настоящее время рекомендуются в качестве препаратов выбора для лечения сибирской язвы.

В связи с этим рекомендации по использованию антибиотиков должны постоянно пересматриваться с учетом новой информации, получаемой в ходе клинических исследований.

## Чума

Наряду с возбудителем сибирской язвы и натуральной оспы одной из самых тяжелых инфекций, которые теоретически могут быть использованы в качестве биологического оружия, является чума.

Чума, или, как ее называли раньше, «черная смерть», прочнее других инфекций оставила память в истории человечества своими разрушительными эпидемиями. Так, например, на протяжении 130 лет XIV века чума унесла жизни 13 млн жителей в Китае и 20 млн жителей в Европе. Последним громким напоминанием о ее потенциальной смертельной опасности явилась вспышка в г. Суррате (Индия) в 1994 г., во время которой было зарегистрировано 855 летальных исходов.

В настоящее время чума также представляет серьезную проблему, оставаясь эндемической инфекцией в некоторых частях мира, таких, как Африка, Азия, Южная и Северная Америка. Спорадические вспышки заболевания регистрируются преимущественно на Мадагаскаре, в Танзании, Вьетнаме, Перу, Замбии.

С 1982 по 1996 г. ВОЗ зарегистрировано 23 904 случая заболевания чумой в 24 странах, из них 2105 – с летальным исходом. Более того, начиная с 90-х годов прошлого века отмечается тенденция к неуклонному росту заболеваемости этой тяжелой инфекцией.

Чума, вызываемая *Y. pestis*, проявляется у человека, как правило, в виде бубонной формы. Однако в отдельных случаях также регистрируется и легочная форма заболевания, развивающаяся либо в результате контакта с больным легочной формой чумы, либо в результате гематогенного распространения возбудителя из первичного очага в лимфатических узлах.

Возможность использования возбудителя чумы в качестве биологического оружия объясняется быстрым течением именно легочной ее формы и высокой летальностью, составляющей почти 100% в случае назначения антибактериальной терапии позднее 24 ч с момента появления первых клинических симптомов.

Об эффективности применения возбудителя чумы в качестве средства массового уничтожения людей свидетельствуют события в Маньчжурии в 1910–1911 гг., когда распространение ее возбудителя в общественном транспорте от больного человека к здоровому воздушно-капельным путем в короткий промежуток времени привело к возникновению вспышки, во время которой было зарегистрировано около 60 тыс. случаев легочной формы заболевания. Основными симптомами ее были: кашель с гнойно-геморрагической мокротой, стойкий акроцианоз, двусторонние инфильтраты в легких на обзорной рентгенограмме и отсутствие реакции в лимфатических узлах.

Традиционно в качестве препаратов выбора для лечения легочной формы чумы рекомендуют стрептомицин, хлорамфеникол и тетрациклин, которые могут использоваться как в комбинации, так и в виде монотерапии. В свою очередь, для профилактики заболевания следует применять тетрациклин и сульфаниламиды [10].

В подавляющем большинстве случаев штаммы *Y. pestis* чувствительны ко всем антибиотикам, активным в отношении грамотрицательных бактерий. Однако уже в 1995 г. на о. Мадагаскар от 14-летнего мальчика, больного бубонной формой чумы, был выделен (до назначения антибактериальной терапии)

штамм *Y. pestis*, получивший обозначение 16/95, который содержал плазмиду rP1203, обеспечивающую возбудителю высокий уровень резистентности к стрептомицину – одному из основных антибиотиков, используемых для лечения чумы [11].

Несмотря на это обнаруженный штамм оставался *in vitro* чувствительным к спектиномицину и другим антибиотикам, рекомендованным для лечения (хлорамфеникол и тетрациклины) и профилактики чумы (сульфаниламиды и тетрациклины). Более того, 2 года спустя, в 1997 г., на о. Мадагаскар был выделен другой штамм *Y. pestis*, обозначенный 17/95, имевший высокий уровень резистентности ко многим антибиотикам, в том числе и к препаратам, рекомендованным для лечения и профилактики [12]. Множественная лекарственная устойчивость этого штамма объяснялась наличием плазмиды конъюгации rP1202.

Таким образом, распространение плазмид конъюгации среди штаммов *Y. pestis* может снижать эффективность применения стрептомицина и создавать терапевтические и экономические проблемы в случае возникновения чумы.

В другом исследовании, проведенном M.D. Smith и соавт., изучалась чувствительность *in vitro* 78 штаммов *Y. pestis* к 14 антимикробным препаратам, включая цефтриаксон, ципрофлоксацин, офлоксацин и азитромицин [13]. Наиболее высокой активностью *in vitro* обладали цефтриаксон и ципрофлоксацин, затем офлоксацин и ампициллин.

Антимикробные препараты, традиционно используемые для лечения чумы (стрептомицин, тетрациклин и хлорамфеникол), продемонстрировали меньшую эффективность. Гентамицин и доксициклин оказались более активными, чем стрептомицин и тетрациклин соответственно. Азитромицин и

рифампицин не проявляли достаточной активности в отношении *Y. pestis*.

Итак, *Y. pestis* остается возбудителем, высокочувствительным к широкому кругу антибиотиков. При проведении профилактики предпочтение следует отдавать доксициклину благодаря его более высокой активности в отношении *Y. pestis* и возможности приема один раз в сутки. Соединениями, наиболее активными *in vitro* в отношении *Y. pestis*, являются фторхинолоны и цефтриаксон.

В исследованиях на мышах цефтриаксон оказался таким же эффективным, как офлоксацин и стрептомицин. Тем не менее наибольшие перспективы лечения представляют собой соединения группы фторхинолонов. Они обладают высокой активностью в отношении всех патогенных иерсиний как *in vitro*, так и *in vivo*, хорошо переносятся и могут назначаться как в парентеральной, так и в пероральной форме.

Несмотря на большое количество антибиотиков, активных *in vitro* в отношении *Y. pestis*, их активность *in vivo* при лечении чумы и, в частности ее легочной формы, изучена недостаточно.

W.R. Вугне и соавт. оценили эффективность различных антибиотиков, продемонстрировавших свою эффективность *in vitro*, при лечении легочной формы чумы в экспериментальных моделях на мышах и сравнили их со стрептомицином [14]. Для всех тестируемых препаратов они использовали 2 режима: раннее начало терапии – в течение 24 ч с момента воздействия бактериального аэрозоля и позднее – спустя 42 ч с момента воздействия бактериального аэрозоля (табл. 6).

В ходе исследования было установлено, что наибольшей эффективностью по сравнению со стрептомицином обладают ципрофлоксацин, офлоксацин и нетилмицин, которые таким образом могут

Таблица 6. Эффективность применения различных антибиотиков при лечении легочной формы чумы у мышей [14]

Антибиотик	Выживаемость при раннем начале терапии (первые 24 ч), %	<i>p</i>	Выживаемость при поздно начатой терапии (после 42 ч), %	<i>p</i>
Стрептомицин	100	1,000	59	1,000
Нетилмицин	100		60	
Гентамицин:		0,043		0,006
12 мг/кг	80	0,016	32	0,038
20 мг/кг	80	1,000	85	0,851
Ципрофлоксацин	100	1,000	62	1,000
Офлоксацин	100	1,000	60	0,00001
Цефтриаксон	100	0,231	2,5	0,00001
Азтреонам	85	0,231	0	0,000016
Ампициллин	85	0,487	5	0,0024

**Таблица 7. Рекомендации по лечению легочной формы чумы в условиях ограниченного поступления пораженных, нуждающихся в антибактериальной терапии**

Контингент	Режимы антибактериальной терапии
Взрослые	<p><i>Препараты выбора</i> Стрептомицин внутримышечно 1 г 2 раза в сутки Гентамицин внутримышечно 5 мг/кг/сут</p> <p><i>Альтернативные препараты</i> Ципрофлоксацин внутривенно 400 мг 2 раза в сутки Доксициклин внутривенно 100 мг 2 раза в сутки Хлорамфеникол внутривенно 25 мг/кг 4 раза в сутки</p>
Дети	<p><i>Препараты выбора</i> Стрептомицин внутримышечно 15 мг/кг 2 раза в сутки Гентамицин внутримышечно или внутривенно 2,5 мг/кг 2 раза в сутки</p> <p><i>Альтернативные препараты</i> Ципрофлоксацин внутривенно 15 мг/кг 2 раза в сутки Доксициклин: с массой тела <math>\geq 45</math> кг – 100 мг 2 раза в сутки с массой тела <math>&lt; 45</math> кг – 2,2 мг/кг 2 раза в сутки</p>

**Таблица 8. Рекомендации по лечению легочной формы чумы в условиях массового поступления пораженных и проведению превентивной терапии**

Контингент	Режимы антибактериальной терапии
Взрослые	<p><i>Препараты выбора</i> Доксициклин внутрь 100 мг 2 раза в сутки Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 раза в сутки</p> <p><i>Альтернативные препараты</i> Хлорамфеникол внутрь 25 мг/кг 4 раза в сутки</p>
Дети	<p><i>Препараты выбора</i> Доксициклин: с массой тела <math>\geq 45</math> кг – внутрь 100 мг 2 раза в сутки с массой тела <math>&lt; 45</math> кг – внутрь 2,2 мг/кг 2 раза в сутки</p> <p><i>Альтернативные препараты</i> Хлорамфеникол внутрь 25 мг/кг 4 раза в сутки</p>
Беременные	<p><i>Препараты выбора</i> Доксициклин внутрь 100 мг 2 раза в сутки Ципрофлоксацин внутрь 500 мг 2 раза в сутки</p>

представлять собой альтернативу стрептомицину при лечении легочной формы чумы, а также использоваться для превентивной терапии лиц, подвергшихся воздействию бактериального аэрозоля.

Гентамицин, уже применяющийся в качестве альтернативы стрептомицину при лечении легочной формы чумы у людей, продемонстрировал свое превосходство над стрептомицином только при использовании высоких доз при позднем начале терапии.

Рифампицин оказался эффективным только при раннем его использовании. В связи с этим его не следует рекомендовать в качестве препарата для лечения чумы.

$\beta$ -Лактамные антибиотики продемонстрировали парадоксальный эффект, заключающийся в высокой эффективности некоторых из них при раннем начале лечения и неэффективности тех же препаратов при поздно начатом лечении.

Таким образом, можно сделать заключение, что пенициллины, цефалоспорины и азтреонам не могут быть рекомендованы для лечения легочной формы чумы.

В связи с отсутствием клинических исследований эффективности применения различных антимикробных препаратов для лечения легочной формы чумы у людей существующие рекомендации, как и для сибирской язвы, основаны исключительно на результатах исследования чувствительности *in vitro*, а также данных, полученных в экспериментах на животных. Для лечения лиц, ингалировавших в результате террористической атаки возбудителя чумы и имеющих клинические признаки легочной формы заболевания, препаратами выбора как у взрослых, так и у детей являются аминогликозиды: стрептомицин или гентамицин в соответствующих возрастных дозах (табл. 7).

В качестве альтернативных препаратов могут быть использованы ципрофлоксацин, доксициклин и хлорамфеникол (только у взрослых). В условиях ограниченного числа пораженных, нуждающихся в антибактериальной терапии, все перечисленные препараты должны вводиться парентерально. В тех случаях, когда возникло массовое поражение и количество пострадавших, нуждающихся в антибактериальной терапии, велико, а также для проведения превентивного лечения используются исключительно пероральные формы препаратов. В этой ситуации предпочтение отдается доксициклину, который назначается внутрь в дозе 100 мг 2 раза в сутки или ципрофлоксацину внутрь в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Аналогичные режимы терапии и профилактики используются у беременных и детей (табл. 8).

В качестве альтернативного препарата у взрослых и детей используется хлорамфеникол внутрь в дозе 25 мг/кг 4 раза в сутки. Данный препарат не

может быть использован у беременных в связи с высоким риском его токсического действия на плод.

## Литература

1. Departments of the Army, Navy, and Air Force. NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations. Washington: The Department; 1996.
2. Carus W.S. Bioterrorism and biocrimes: the illicit use of biological agents in the 20th Century [working paper]. Washington: Center for Counterproliferation Research, National Defense University; Aug 1998.
3. Cieslak T.J., Eitzen E.M. Clinical and Epidemiological Principles of Anthrax. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:552-5.
4. Lightfoot N.F., Scott R.J.D., Turnbull P.C.B. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Salisbury Medical Bullrtin Suppl* 1990; 68:95-8.
5. Inglesby T.V., Hengerson D.A., Bartlett J.G., et al. Anthrax as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA* 1999; 281:1735-45.
6. 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.
7. Friedlander A., Welkos S.L., Pitt M.L., et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis* 1993; 167:1239-42.
8. Kelly D.J., Chulay J.D., Mikesell P., Friedlander A.M. Serum concentration of penicillin, doxycycline, and ciprofloxacin during prolonged therapy in rhesus monkeys. *J Infect Dis* 1992; 166:1184-7.
9. Choe Ch.H., Bouhaouala S.S., Brook I., et al. *In vitro* development of resistance to ofloxacin and doxycycline in *Bacillus anthracis* Sterne. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1766.
10. Barnes A.M., Quan T.J. Plague. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., editors. *Infectious diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992:1285-91.
11. Guiyoule A. Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Y. pestis*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:43-8.
12. Galimand M., Guiyoule A., Gerbaud G., et al. Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. *N Engl J Med* 1997; 337:677-80.
13. Smith M.D., Vinh D.X., Hoa N.T.T., et al. *In vitro* antimicrobial susceptibilities of strains of *Y. pestis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2153-4.
14. Byrne W.R., Welkos S.L., Pitt M.L., Kelly J., et al. Antibiotic treatment of experimental pneumonic plague in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:675-81.

## Комментарии редакционной коллегии

В июне 2001 г., когда профессором Э. Рубинштейном, являющимся одним из ведущих в мире специалистов по проблемам защиты от биотерроризма, в Москве была прочитана эта лекция, еще никто не предполагал, что проблемы, которым она была посвящена, так скоро, всего спустя несколько месяцев, станут чрезвычайно актуальными. Рассматриваемые в ней вопросы, касающиеся диагностики и лечения таких крайне редко встречающихся в повседневной медицинской практике заболеваний, как сибирская язва и чума, казались чем-то далеким и нереальным. Однако события сентября–октября 2001 г., связанные с террористическими актами в США, заставили вплотную обратиться к проблеме возможного использования биологических агентов в качестве оружия террора.

В последние месяцы в Великобритании, Франции и США были выпущены новые практические рекомендации, касающиеся главным образом во-

просов лечения и профилактики ингаляционной формы сибирской язвы у лиц, подвергшихся воздействию бактериального аэрозоля в результате террористической атаки, особенно в условиях массового поражения. В большинстве из них, как и ранее, в качестве препарата выбора для лечения и профилактики сибирской язвы рекомендуется ципрофлоксацин, производство и потребление которого в связи с последними событиями резко возросло во всем мире, особенно в США.

Однако, несмотря на ажиотажное внимание к ципрофлоксацину, необходимо помнить о том, что другие антибиотики группы фторхинолонов обладают активностью *in vitro* в отношении *Bacillus anthracis*, сходной с таковой у ципрофлоксацина, и могут быть в равной степени использованы для лечения и профилактики сибирской язвы. Речь идет не только о таких хорошо известных препаратах, как, например, офлоксацин, но и о других предста-

вителях этой группы, таких, как левофлоксацин, га-тифлоксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин, вопрос об использовании которых для лечения и профилактики сибирской язвы широко обсуждается в разных странах. Так, например, французские рекомендации наряду с ципрофлоксацином и офлоксацином включают левофлоксацин.

Несмотря на увлечение фторхинолонами, не стоит забывать о том, что приемлемой альтернативой при лечении и профилактике сибирской язвы в отдельных ситуациях, особенно при большом количестве пораженных, является доксициклин. Более того, при противопоказаниях у пациента к применению фторхинолонов и доксициклина может быть использован бензилпенициллин в высоких дозах, но только при доказанной к нему чувствительности *B. anthracis*.

Одним из наиболее важных вопросов, касающихся лечения и профилактики сибирской язвы, является вопрос о возможности использования других антимикробных препаратов. Категорически неправильным и, более того, опасным является представление о том, что любой антибиотик, назначенный в высоких дозах и длительным курсом, будет эффективным при лечении или профилактике сибирской язвы.

Так, в рекомендациях Рабочей группы по биологической защите гражданского населения США, Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) указывается, что такие антибиотики, как хлорамфеникол, эритромицин, клиндамицин, пенициллины расширенного спектра действия, макролиды, аминогликозиды, ванкомицин, рифампин, цефазолин и другие цефалоспорины I поколения, также обладают активностью *in vitro* в отношении *B. anthracis*. Тем не менее следует подчеркнуть, что их эффективность не доказана ни в экспериментах на животных, ни в клинических исследованиях у людей. Поэтому они могут применяться лишь в тех случаях, когда отсутствуют препараты, рекомендуемые в качестве антибиотиков

выбора или доказана резистентность к ним возбудителя сибирской язвы.

Сибиреязвенная палочка устойчива к сульфаметоксазолу, триметоприму, ко-тримоксазолу, цефалоспорином II–III поколений (цефуроксим, цефтриаксон, цефтазидим и др.), а также азтреонаму, которые в связи с этим не могут быть использованы для лечения и профилактики сибирской язвы.

Рассматривая многочисленные возможные альтернативы для лечения ингаляционной формы сибирской язвы, следует еще раз напомнить, что длительность антибактериальной терапии, независимо от выбранного препарата, должна составлять не менее 60 дней и может быть сокращена до 4 нед только при условии одновременного проведения полного курса иммунизации специфической вакциной.

Последние события в США способствовали тому, что население стало самостоятельно проводить профилактику сибирской язвы, руководствуясь данными, полученными из средств массовой информации. Об этом свидетельствует резко возросший уровень потребления ципрофлоксацина. Такая тенденция является крайне опасной, поскольку его необоснованное и бесконтрольное массовое применение может привести к формированию резистентности у *B. anthracis*, тем более что уже появились отдельные сообщения о возможности развития резистентности *in vitro* к фторхинолонам (Choe C.H. et al., 2000).

В свою очередь, указанные обстоятельства могут обусловить ситуацию, в которой использование ципрофлоксацина окажется опаснее, чем возможность развития сибирской язвы. В связи с этим Администрация по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA) выступила с обращением, в котором потребовала прекратить бесконтрольное применение населением любых антибиотиков для предотвращения развития сибирской язвы. Можно только поддержать этот призыв, так как это тот случай, когда лечение может быть хуже болезни.