

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии
ГБОУ ВПО СГМУ
Минздрава России

Учредитель:

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»
www.m-vesti.ru

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№ 019273)
Тираж 2000 экз.

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»:
82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

127434, г. Москва,
ул. Складочная, д. 3 стр. 3,
ООО «Издательский дом «М-Вести»
Тел./факс: (495)980-8928

Адрес электронной почты:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.antibiotic.ru/cmac
www.m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени доктора и кандидата наук

Присланные в редакцию статьи проходят
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

Содержание

Болезни и возбудители

Н.А. Маянский, Н.М. Алябьева, М.А. Лазарева,
А.М. Иваненко, О.А. Пономаренко, А.В. Лазарева,
Л.К. Катосова, Т.В. Куличенко — Чувствительность к антибиотикам,
клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей
с острым средним отитом в г. Москве 84

Антимикробные препараты

А.В. Кузьмина, В.А. Поливанов, И.Л. Асецкая,
С.К. Зырянов — Медицинские ошибки при применении антибиотиков
пенициллиновой группы. 93

С.А. Божкова, Е.М. Полякова, А.В. Афанасьев, Д.В. Лабутин,
Г.В. Ваганов, В.Е. Юдин — Фосфомицин — возможности применения
для локальной терапии перипротезной инфекции 104

И.В. Андреева, О.У. Стецюк — Эффективность и безопасность
комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12
в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии 113

С.К. Зырянов, Р.С. Козлов, Б.Б. Макушкин — Новый взгляд
на известные антибиотики: как правильно использовать
фармакодинамические параметры 125

Антибиотикорезистентность

А.В. Веселов — Ассоциированная с мутациями генов FKS
резистентность *Candida glabrata* к эхинокандинам: насколько
актуальна проблема? 130

О.К. Поздеев, Л.Г. Морозова, А.О. Поздеева,
Ю.В. Валева, П.Е. Гуляев — Мониторинг первичной
антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*,
выделенных в республике Татарстан в 2008–2013 гг. 146

Опыт работы

В.В. Привольнев, Ю.С. Пасхалова, А.В. Родин — Местное лечение
ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования
хирургов России 152

ISSN 1684-4386

**Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy**

2016, Vol. 18, No 2

Journal of:

Interregional Association for Clinical
Microbiology and Antimicrobial
Chemotherapy
Institute of Antimicrobial
Chemotherapy

Publisher:

«Ltd. Publishing House «M-Vesti»
www.m-vesti.ru

Journal is registered by
Russian Committee
on Press and Mass Media
30 September 1999 (No 019273)
Print run 2,000

Corresponding Address:

Journal «Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy»,
Russia, 127018, Moscow
Skladochnaya st. 3, build. 3
Tel./Fax: +7 (495)980-8928
Email: cmac@antibiotic.ru

Internet address:

www.antibiotic.ru/cmac
www.m-vesti.ru

Peer reviewed

Opinions expressed do not necessarily
reflect the views of the Editorial Board

The publisher and the Interregional
Association for Clinical Microbiology and
Antimicrobial Chemotherapy disclaim
any responsibility for reliability
of advertisements

All rights reserved

Proper citation is required

Contents

Diseases and Pathogens

N.A. Mayanskiy, N.M. Alyabieva, M.A. Lazareva,
A.M. Ivanenko, O.A. Ponomarenko, A.V. Lazareva,
L.K. Katosova, T.V. Kulichenko — Antimicrobial Susceptibility, Clonal
and Serotype Diversity of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children
with Acute Otitis Media in Moscow. 84

Antimicrobials

A.V. Kuzmina, V.A. Polivanov, I.L. Asetskaya,
S.K. Zyryanov — Medication Errors Associated with the Use of Penicillins 93

S.A. Bozhkova, E.M. Polyakova, A.V. Afanasiev, D.V. Labutin,
G.V. Vaganov, V.E. Yudin — Potential for the Use of Fosfomycin in the Topical
Treatment of Periprosthetic Joint Infection. 104

I.V. Andreeva, O.U. Stetsiuk — Efficacy and Safety of *Lactobacillus*
acidophilus LA-5 and *Bifidobacterium lactis* BB-12 Combination
in Gastroenterology, Pediatrics and Allergology. 113

S.K. Zyryanov, R.S. Kozlov, B.B. Makushkin — A Novel View on Common
Antibiotics: How to Properly Use Pharmacodynamic Parameters. 125

Antimicrobial Resistance

A.V. Veselov — *Candida glabrata* Resistance to Echinocandins Associated
with FKS Genes Mutations: How Urgent is the Problem?. 130

O.K. Pozdeev, L.G. Morozova, A.O. Pozdeeva,
Yu.V. Valeeva, P.E. Gulyaev — Primary Antimicrobial Resistance among
Helicobacter pylori Isolated in the Republic of Tatarstan in the 2008–2013 146

Personal Experience

V.V. Privolnev, Yu.S. Paskhalova, A.V. Rodin — Topical Treatment
of Wounds and Wound Infection: Results of Anonymous
Surgeons Questioning 152

Главный редактор:
А.И. Синопальников Москва

Editor-in-Chief:
A.I. Sinopalnikov Moscow

Исполнительный директор:
Г.Г. Пискунов Москва

Production Manager:
G.G. Piskunov Moscow

Зам. главного редактора:
А.В. Дехнич Смоленск

Deputy Editor-in-Chief:
A.V. Dekhnich Smolensk

Ответственный секретарь:
А.В. Веселов Смоленск

Editorial Manager:
A.V. Veselov Smolensk

Редакционная коллегия:

Г.Е. Афиногенов С.-Петербург
А.А. Визель Казань
Н.А. Ефименко Москва
Л.К. Катосова Москва
Н.Н. Климко С.-Петербург
Р.С. Козлов Смоленск
Ю.В. Лобзин С.-Петербург
В.В. Малеев Москва
Э.А. Ортенберг Тюмень
В.И. Петров Волгоград
В.В. Покровский Москва
М.Н. Преображенская Москва
В.А. Руднов Екатеринбург
А.М. Савичева С.-Петербург
С.В. Сидоренко Москва
И.С. Тартаковский Москва
А.А. Тотолян С.-Петербург
А.А. Фирсов Москва
Г.Я. Ценева С.-Петербург
С.Б. Якушин Смоленск

Editorial Board:

G.E. Afinogenov St.-Petersburg
A.A. Vizel Kazan
N.A. Efimenko Moscow
L.K. Katosova Moscow
N.N. Klimko St.-Petersburg
R.S. Kozlov Smolensk
Ju.V. Lobzin St.-Petersburg
V.V. Maleev Moscow
E.A. Ortenberg Tjumen
V.I. Petrov Volgograd
V.V. Pokrovskiy Moscow
M.N. Preobrazhenskaya Moscow
V.A. Rudnov Ekaterinburg
A.M. Savicheva St.-Petersburg
S.V. Sidorenko Moscow
I.S. Tartakovski Moscow
A.A. Totoljan St.-Petersburg
A.A. Firsov Moscow
G.Ya. Tseneva St.-Petersburg
S.B. Yakushin Smolensk

Международный редакционный совет:

П. Аппельбаум Херши, США
Дж. Бартлетт Балтимор, США
И. Березняков Харьков, Украина
Х. Гарау Барселона, Испания
Н. Дои Ниигата, Япония
Ж. Занель Манитоба, Канада
Э. Каплан Миннеаполис, США
Д. Корналия Верона, Италия
С. Леви Бостон, США
Д. Ливермор Лондон, Великобритания
Т. Мацеи Флоренция, Италия
Т. Мацумото Китакуши, Япония
К. Набер Штраубинг, Германия
К. Норд Гудинге, Швеция
А. Родлоф Лейпциг, Германия
Э. Рубинштейн Манитоба, Канада

International Advisory Board:

P. Appelbaum Hershey, USA
J. Bartlett Baltimore, USA
I. Bereznyakov Kharkov, Ukraine
J. Garau Barcelona, Spain
N. Doi Niigata, Japan
G. Zhanel Manitoba, Canada
E. Kaplan Minneapolis, USA
G. Cornaglia Verona, Italy
S. Levy Boston, USA
D. Livermore London, UK
T. Mazzei Florence, Italy
T. Matsumoto Kitakyushu, Japan
K. Naber Straubing, Germany
C. Nord Huddinge, Sweden
A. Rodloff Leipzig, Germany
E. Rubinstein Manitoba, Canada

Редактор номера:
С.М. Кузнецова Москва

Editor of Issue:
S.M. Kuznetsova Moscow

Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве

Н.А. Маянский^{1, 2}, Н.М. Алябьева¹, М.А. Лазарева¹, А.М. Иваненко³,
О.А. Пономаренко¹, А.В. Лазарева¹, Л.К. Катосова¹, Т.В. Куличенко^{1, 2}

¹Научный центр здоровья детей, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия

Цель. Анализ штаммов *Streptococcus pneumoniae* — ведущего возбудителя острого среднего отита (ОСО) у детей. Изучение чувствительности к антибиотикам, клональной и серотиповой структуры пневмококков, выделенных из жидкости среднего уха (ЖСУ) у детей с ОСО.

Материал и методы. Образцы ЖСУ у детей ≤5 лет с ОСО собирали в четырех детских клиниках г. Москвы в 2011–2013 гг. Выделение и идентификацию пневмококка проводили стандартными микробиологическими методами; чувствительность к антибиотикам определяли с помощью диско-диффузионного метода, минимальную подавляющую концентрацию (МПК) пенициллина и амоксициллина оценивали Е-тестом. Серотипирование осуществляли с помощью пневмококковых антисывороток Staten Serum Institut (Дания). Мультилокусное сиквенс-типирование проводили согласно общепринятому протоколу.

Результаты. Всего было проанализировано 107 штаммов пневмококка. Нечувствительными к пенициллину (МПК >0,06 мкг/мл) были 45% (48/107) изолятов, резистентными к макролидам — 34% (36/107) штаммов, причем 92% (33/36) макролидорезистентных пневмококков были носителями гена *ermB*, что наделяло их кон-

ститутивным MLS_B-фенотипом, т.е. одновременной устойчивостью ко всем макролидам, линкозамидам, стрептограмину В. Множественной устойчивостью к антибиотикам обладали 30% (32/107) изолятов, однако все исследованные штаммы были чувствительны к амоксициллину (МПК ≤2 мкг/мл). Десять из 32 (31%) штаммов с множественной лекарственной устойчивостью относились к клональному комплексу (СС) 320, остальные принадлежали к 7 различным СС. В общей выборке из 107 штаммов доминировали серотипы 19F (27%), 3 (12%), 6В (11%), 14 (11%), 19А (9%) и 23F (8%). Доступные пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) охватывают от 93% (ПКВ-13) до 66 и 67% (ПКВ-7 и ПКВ-10 соответственно) этиологически значимых серотипов пневмококка при ОСО.

Выводы. Популяция пневмококков, ассоциированных с ОСО, характеризуется выраженным снижением чувствительности к антибиотикам и высокой клональностью. Серотиповой состав циркулирующих пневмококков предполагает преимущество ПКВ с расширенным спектром серотипов.

Ключевые слова: пневмококк, чувствительность к антибиотикам, сиквенс-тип, серотип, острый средний отит, дети.

Antimicrobial Susceptibility, Clonal and Serotype Diversity of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children with Acute Otitis Media in Moscow

N.A. Mayanskiy^{1, 2}, N.M. Alyabieva¹, M.A. Lazareva¹, A.M. Ivanenko³, O.A. Ponomarenko¹, A.V. Lazareva¹, L.K. Katosova¹, T.V. Kulichenko^{1, 2}

¹Scientific Center for Children's Health, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Morozovskaya Children's Hospital, Moscow, Russia

Objective. *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) is the leading cause of acute otitis media (AOM) in children. Hereby, we describe antibiotic susceptibility, clonality, and serotype distribution of pneumococci isolated from the middle ear fluid (MEF) in children with AOM.

Material and methods. MEF specimens from children ≤5 years of age with AOM were collected in 4 pediatric hospitals in Moscow in 2011–2013. Isolation and identification of pneumococcus was performed using standard microbiological procedures. Antibiotic susceptibility was tested by means of the disk diffusion method, minimal inhibitory concentration (MIC) for penicillin and amoxicillin was determined by the E-test. Serotyping was performed using pneumococcal antisera from the Staten Serum Institut (Denmark). For the multilocus sequence typing, a conventional protocol was used.

Results. A total of 107 pneumococcal isolates were analyzed. Penicillin nonsusceptibility (MIC >0.06 µg/L) was found in 45% (48/107) isolates, macrolide resistance had 34% (36/107) pneumococci. The vast majority of macrolide-resistant isolates (92%, 33/36) carried the

ermB gene conferring a constitutive MLS_B-phenotype, i.e. simultaneous resistance to all macrolides, lincosamides, streptogramin B. A multidrug resistant (MDR) phenotype displayed 30% (32/107) pneumococci, however all isolates were susceptible to amoxicillin (MIC ≤2 µg/mL). Ten of 32 (31%) MDR isolates belonged to clonal complex (CC) 320, the rest were distributed among 7 different CC. In the serotype distribution, isolates with serotype 19F (27%), 3 (12%), 6B (11%), 14 (11%), 19A (9%), and 23F (8%) predominated. Available polysaccharide pneumococcal conjugated vaccines (PCV) cover the majority of AOM serotypes (PCV7, 66%; PCV10, 67%; PCV13, 93%).

Conclusion. AOM pneumococci circulating in Moscow are characterized by a substantial reduction in antimicrobial susceptibility and pronounced clonality. Pneumococcal serotype distribution suggests advantage of a PCV with the extended coverage.

Key words: pneumococcus, acute otitis media, serotype, sequence type, antimicrobial susceptibility, children.

Введение

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) является широко распространенным условно патогенным микроорганизмом, который может вызывать разнообразный спектр инфекционных болезней, начиная от мукозальных инфекций, пневмонии и заканчивая тяжелыми, нередко жизнеугрожающими заболеваниями (бактериемия, менингит) [1]. Пневмококк является ведущим этиологическим агентом одной из наиболее распространенных инфекций детского возраста — острого среднего отита (ОСО), составляя в структуре бактериальных отопатогенов 30–80% [2–4]. Более 80% детей переносят по меньшей мере один эпизод ОСО в течение первых трех лет жизни, а у 40% к 7-летнему возрасту ОСО возникает шесть и более раз [5]. Ведущая роль пневмококка в этиологии ОСО сочетается с глобальным ростом его устойчивости к антибиотикам. Так, во многих странах Европы распространенность штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину достигает 25–50%, а глобальная доля нечувствительных к пенициллину пневмококков оценивается

в 33% [6–8]. Более 20% пневмококков обладают резистентностью к макролидам, а в отдельных регионах, например в странах Азии и особенно в Китае, макролидорезистентные пневмококки встречаются с частотой 50–100% [6–9]. Кроме того, получили распространение штаммы с множественной устойчивостью к антибиотикам, доля которых в общей популяции пневмококков может достигать 40% и более.

Несмотря на разнообразие капсульных типов пневмококка (их описано более 90), антибиотикорезистентность не распределяется равномерно среди всех серотипов. Резистентные пневмококки принадлежат к ограниченному числу клонов (или клональных линий), которые включают лишь несколько серотипов. С другой стороны, отдельный серотип может быть представлен в составе разных клонов, не являющихся родственными и отличающихся по степени резистентности [7, 10, 11]. Семивалентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ-7) оказала выраженный эффект на сероэпидемиологию пневмококка, практически прекратив циркуляцию вакцинных серотипов и существенно снизив забо-

леваемость пневмококковыми инфекциями, в том числе ОСО, в тех странах, где она применяется [10, 12–14].

Вместе с тем, в последние годы стали появляться сообщения о распространении в поствакцинальный период резистентных не-ПКВ-7 серотипов, в первую очередь серотипа 19А, принадлежащего к *клональному комплексу (clonal complex – CC) 320* [13, 15, 16]. Этот феномен замещения серотипов может реализовываться через механизм переключения капсулы и экспансии резистентных генотипов, существовавших до внедрения ПКВ [10, 11, 15, 17, 18]. В связи с этим выявление и молекулярная характеристика клонального разнообразия устойчивых к антибиотикам пневмококков представляется более перспективным подходом для прогнозирования эволюции и распространения резистентности, чем простое серотипирование отдельных штаммов.

Цель работы. В настоящей работе мы описываем чувствительность к антибиотикам, серотиповой состав, а также клональную структуру изолятов пневмококка, полученных из *жидкости среднего уха (ЖСУ)* пациентов с ОСО. Эти данные могут быть полезными для мониторинга изменений сероэпидемиологии и резистентности пневмококка после начала массовой вакцинации ПКВ, включенной в российский Национальный календарь профилактических прививок в 2014 г. [19].

Материал и методы

Изоляты пневмококка, включенные в исследование, были получены в период с августа 2011 г. по апрель 2013 г. из четырех педиатрических стационаров г. Москвы в ходе проспективного исследования [20]. Все штаммы выделены из образцов ЖСУ, собранной путем тимпаноцентеза или через отверстие в барабанной перепонке при спонтанной оторее у пациентов с ОСО в возрасте ≤ 5 лет.

Пневмококк идентифицировали с помощью оптохинового теста и латекс-агглютинации (набор Slidex Pneumo-kit, bioMerieux, Франция). Серотипирование проводили с использованием пуловых латексных антисывороток и факторных/типовых антисывороток в реакции набухания капсулы по Нейфельду (Staten Serum Institut, Дания).

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) пенициллина и амоксициллина определяли с помощью Е-тестов (bioMerieux), другие антибиотики тестировали диско-диффузионным методом (Bio-Rad, США).

Результаты интерпретировали согласно обновленным рекомендациям EUCAST (2013 г.) [21]. Изоляты с МПК пенициллина

$>0,06$ мкг/мл считали нечувствительными к пенициллину. Чувствительными считали штаммы с диаметром зоны подавления роста ≥ 20 мм для диска с оксациллином, ≥ 21 мм для эритромицина, ≥ 19 для клиндамицина и триметоприма/сульфаметоксазола.

Для определения генов *ermB* и *mef* у макролидорезистентных пневмококков использовали ПЦР, как было описано ранее [22].

Мультилокусное сиквенс-типирование (МЛСТ) пневмококков с множественной устойчивостью к антибиотикам (т.е. устойчивостью к 3 или 4 исследованным группам антибиотиков) проводили согласно протоколу [23]. Внутренние фрагменты генов *aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt* и *ddl* амплифицировали путем ПЦР с помощью описанных праймеров, а затем полученные ампликоны секвенировали. Аллели и *сиквенс-типы (ST)* определяли с помощью программного обеспечения на web-странице пневмококка [24]. Сиквенс-типы анализировали и относили к клональным комплексам после их сравнения со всеми сиквенс-типами, имеющимися в онлайн-базе данных, используя программу eBURST [24]. Сиквенс-типы, имеющие 6 одинаковых аллельных вариантов из 7 исследованных локусов, относили к одному клональному комплексу.

Результаты

Всего в исследование включено 107 штаммов пневмококка, выделенных из ЖСУ у пациентов с ОСО.

Определение чувствительности к антибиотикам. Чувствительность к антибиотикам определили у всех полученных изолятов. Результаты представлены в табл. 1. Для всех тестируемых антибиотиков доля нечувствительных штаммов превышала 30%. Наиболее высокой была резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу (59%, 63/107).

Чувствительность к пенициллину и амоксициллину оценивали путем скринингового тестирования чувствительности к оксациллину (1 мкг) с помощью диско-диффузионного метода. Резистентностью к оксациллину обладали 46% (49/107) изолятов пневмококка. Последующий анализ с использованием Е-теста показал, что все оксациллино-резистентные пневмококки, кроме одного (45%, 48/107), были нечувствительны к пенициллину (МПК $>0,06$ мкг/мл) (см. табл. 1). МПК пенициллина ≥ 2 мкг/мл наблюдалась у 5% (5/107) штаммов. Распространенность нечувствительных к пенициллину изолятов была особенно высока среди главных серотипов, включая серотипы 14 (10/12, 83%), 19А (8/10, 80%), 19F (19/29, 66%) и 23F (5/9, 56%) (см. табл. 1).

Таблица 1. Распределение серотипов по отношению к их охвату ПКВ-13 и устойчивость к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных из ЖСУ

Серотипы	n (%)	Нечувствительные штаммы, n				
		PEN	ERY	CLI	TMP/SMX	МУ ^{A)}
19F	29 (27)	19	15	14	23	14
3	13 (12)	0	0	0	0	0
6B	12 (11)	3	9	8	6	6
14	12 (11)	10	6	5 ^{B)}	8	6
19A	10 (9)	8	5	4 ^{B)}	9	5
23F	9 (8)	5	1	1	5	1
6A	5 (5)	2	0	0	5	0
18C	5 (5)	0	0	0	0	0
9V	3 (3)	1	0	0	3	0
4	1 (1)	0	0	0	0	0
7F	1 (1)	0	0	0	0	0
Не-ПКВ-13 ^{B)}	7 (7)	0	0	0	4	0
Все серотипы, n (%)	107 (100%)	48 (45%)^{Г)}	36 (34%)	32 (30%)	63 (59%)	32 (30%)

Примечание. Здесь и в табл. 2: PEN – пенициллин; ERY – эритромицин; CLI – клиндамицин; TMP/SMX – триметоприм/сульфаметоксазол.

^{A)} Множественная устойчивость (устойчивость к 3 или 4 исследованным группам антибиотиков).

^{B)} Индуцибельная резистентность (i-MLS_B фенотип) у 1 штамма.

^{B)} Не-ПКВ-13 серотипы (n=7): 15C – n=2; 8, 12B, 13, 15B, 39 – n=1 каждый.

^{Г)} Пенициллин: МПК₅₀=0,023 мкг/мл, МПК₉₀=1,5 мкг/мл.

МПК амоксициллина была определена для всех 49 оксациллинорезистентных изолятов. Для большинства исследованных штаммов (80%, 39/49) МПК амоксициллина составила $\leq 0,5$ мкг/мл, у 9 штаммов МПК была 1 мкг/мл и у 1 изолята МПК равнялась 2 мкг/мл. Ни одного амоксициллинорезистентного штамма пневмококка (МПК > 2 мкг/мл) обнаружено не было.

Уровни резистентности к эритромицину и клиндамицину были близки (34%, 36/107 и 30%, 32/107 соответственно). Основным молекулярным механизмом резистентности к макролидам была модификация мишени за счет наличия гена *ermB*. Этот ген присутствовал более чем у 90% (33/36) эритромицинорезистентных штаммов как единственная детерминанта резистентности (у 16/36 изолятов) или в сочетании с геном эфлюкса *mef* (у 17/36 изолятов). Лишь 2 из 36 эритромицинорезистентных пневмококков имели только ген *mef*. Большинство макролидорезистентных штаммов обладали также устойчивостью к клиндамицину (89%, 32/36). Из 32 клиндамицинорезистентных изолятов 2 штамма обладали наведенной резистентностью (устойчивость к клиндамицину в присутствии эритромицина), т.е. индуцибельным MLS_B-фенотипом (одновременная устойчивость ко всем макролидам, линкозамидам, стрептограмину В) [21]. Большая часть изолятов серотипа 6B была резистентной как к эритромицину, так и к клиндамицину (см. табл. 1).

Множественная устойчивость к антибиотикам, т.е. нечувствительность к 3 или 4 исследованным классам антибиотиков, наблюдалась у 30% (32/107) исследованных штаммов пневмококка (см. табл. 1). К числу серотипов с множественной устойчивостью относились серотипы 6B, 14, 19A и 19F, при этом доминировали представители серогруппы 19 (59%, 19/32). Примечательно, что именно к этой серогруппе принадлежали изоляты с высокой МПК пенициллина (≥ 2 мкг/мл) и амоксициллина (≥ 1 мкг/мл) (табл. 2). Пневмококки серотипов 3 и 18C были чувствительны ко всем тестированным антибиотикам. Ни один из не-ПКВ-13 серотипов не обладал множественной устойчивостью к антибиотикам.

МЛСТ штаммов пневмококка с множественной устойчивостью к антибиотикам. Выявленные штаммы пневмококка с множественной устойчивостью к антибиотикам (n=32) генотипировали с помощью МЛСТ. Клональная структура этих штаммов с указанием серотипа и профиля резистентности представлена в табл. 2. Всего было обнаружено 13 известных сиквенс-типов, принадлежащих к 8 клональным комплексам, а также 3 новых сиквенс-типа, имеющих связь с СС320, и 1 синглетон (генотип-«одиночка», не принадлежащий ни к одному из известных клональных комплексов).

В нашей выборке преобладали представители СС320 (31%, 10/32). Они включали 3 изолята с ST320, 6 однолокусных вариантов (*single locus*

Таблица 2. Клональная структура штаммов *S. pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам, выделенных из ЖСУ, их серотиповая принадлежность и чувствительность к антимикробным препаратам

№	Клональный комплекс (глобальный клон – родоначальник комплекса)	ST	Серотип	МПК, мкг/мл				TMP/ SMX	<i>erm/mef</i>
				PEN	AMX	ERY	CLI		
1	CC320 (Taiwan ^{19F} -14)	320	19A	1,5	2	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
2		320	19F	4	1	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
3		320	19F	1	1	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
4		320 SLV ^{A)}	19F	2	1	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
5		320 SLV ^{A)}	19F	1	1	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
6		320 SLV ^{A)}	19F	1,5	1	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
7		320 SLV ^{A)}	19F	1,5	1	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
8		320 SLV ^{A)}	19F	1,5	1	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
9		320 SLV ^{B)}	19A	2	1	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
10		320 DLV ^{B)}	19F	4	1	Н/ч	Ч	Н/ч	<i>mef</i> +
11	Синглетон	Новый ^{D)}	19F	4	1	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
12	CC236 (Taiwan ^{19F} -14)	236	19F	0,19	0,25	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
13		236	19F	0,19	0,12	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
14		236	19F	0,38	0,12	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
15	CC193 (Greece ²¹ -30)	179	19F	0,5	0,25	Н/ч	Н/ч	Ч	<i>erm</i> +
16		177	19F	0,012	S ^{D)}	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +
17	CC230 (Denmark ¹⁴ -32)	276	19A	0,25	0,25	Н/ч	Н/ч ^{E)}	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
18		5539	19A	0,5	0,03	Н/ч	Ч	Н/ч	<i>mef</i> +
19	CC156 (Spain ^{9V} -3)	790	19A	1	0,25	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +
20		790	14	1,5	0,25	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +
21		790	14	1	0,5	Н/ч	Н/ч ^{E)}	Н/ч	<i>erm</i> +
22		865	14	1	0,5	Н/ч	Н/ч	Ч	<i>erm</i> +
23		865	14	1,5	0,25	Н/ч	Н/ч	Ч	<i>erm</i> +
24		865	14	1	0,5	Н/ч	Н/ч	Ч	<i>erm</i> +
25	CC15 (England ¹⁴ -9)	15	14	0,75	0,12	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +
26	CC315 (Poland ^{6B} -20)	315	6B	0,12	0,03	Н/ч	Н/ч	Ч	<i>erm</i> +
27		315	6B	0,023	S ^{D)}	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +
28		315	6B	0,032	S ^{D)}	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +
29		315	6B	0,125	0,03	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +
30		1032	6B	0,016	S ^{D)}	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +
31		386	6B	1	0,5	Н/ч	Н/ч	Ч	<i>erm</i> +
32	CC81 (Spain ^{23F} -1)	81	23F	1	0,25	Н/ч	Н/ч	Н/ч	<i>erm</i> +/ <i>mef</i> +

Примечание. ST – сиквенс-тип; AMX – амоксициллин; ERY – эритромицин. Ч – чувствительный; Н/ч – нечувствительный. SLV – однолокусный вариант, DLV – двулокусный вариант. *erm/mef* – наличие соответствующей детерминанты резистентности к макролидам обозначено знаком «+».

^{A)} Новый сиквенс-тип ST9659. Все 5 штаммов являются однолокусным вариантом ST320, обладая идентичной новой последовательностью локуса *ddl* (№ 610).

^{B)} Новый сиквенс-тип ST9656. Однолокусный вариант ST320 по локусу *rec* (новая последовательность *rec* № 257).

^{C)} Новый сиквенс-тип ST9657. Двулокусный вариант ST320 по локусам *aro* (последовательность № 7) и *ddl* (новая последовательность *ddl* № 608).

^{D)} Новый сиквенс-тип ST9658 с профилем МЛСТ: *aro* 7, *gdh* 13, *gki* 8, *rec* 15, *spi* 6, *xpt* 6, *ddl* – новая последовательность № 609.

^{E)} МПК амоксициллина тестировали только у пенициллинонечувствительных штаммов (МПК пенициллина > 0,06 мкг/мл).

^{F)} Индуцибельная резистентность (i-MLS_B фенотип).

variant, SLV) и 1 двулокусный вариант (*double locus variant*, DLV) этого сиквенс-типа. Примечательно, что 5 из 6 SLV обладали идентичным вариантом последовательности локуса *ddl* и принадлежали

к единственному новому сиквенс-типу, который ранее не был описан в базе данных PMEN (см. табл. 2). Большинство изолятов CC320 имели серотип 19F (8/10), а 2 из 10 изолятов – серо-

тип 19А. Все СС320-пневмококки характеризовались высокими МПК пенициллина и амоксициллина (≥ 1 мкг/мл). Кроме того, 9 из 10 этих штаммов являлись носителями комбинации детерминант устойчивости к макролидам *ermB* и *mef*, что обуславливало их MLS_B -фенотип. Один штамм (DLV ST320) был носителем гена *mef* и сохранял чувствительность к клиндамицину (см. табл. 2). Изолят-синглетон с серотипом 19F демонстрировал высокую МПК пенициллина (4 мкг/мл) и имел обе детерминанты резистентности к макролидам.

Оставшиеся изоляты серогруппы 19 ($n=8$) принадлежали к 4 различным клональным комплексам, включая СС236 ($n=3$), СС193 ($n=2$), СС230 ($n=2$) и СС156 ($n=1$). В этой группе пневмококков МПК пенициллина была сравнительно низкой $MPC \leq 0,5$ мкг/мл, за исключением 1 штамма из СС156 с МПК пенициллина 1 мкг/мл, а 3 из 8 изолятов обладали единственной детерминантой резистентности к макролидам (у 2 был ген *ermB*, у 1 — ген *mef*).

Клональный комплекс СС156 (клон Spain^{9V-3}) был представлен пневмококками ST790 и ST865 ($n=3$ каждый). Большинство (5 из 6) этих изолятов относилось к серотипу 14 и было носителем *ermB* как единственной детерминанты резистентности к макролидам, а один изолят обладал индуцибельным MLS_B -фенотипом. Оставшийся СС156-изолят с ST790 обладал капсулой 19А и двойным механизмом резистентности к макролидам. Все пневмококки СС156 демонстрировали высокую МПК пенициллина (≥ 1 мкг/мл). Один штамм с серотипом 14 имел ST15 и относился к СС15 (см. табл. 2).

Клональный комплекс СС315 был представлен 6 изолятами (все с серотипом 6В) и 3 сиквенс-типами, которые включали ST315 ($n=4$), ST1032 и ST386 ($n=1$ каждый). Лишь один штамм имел высокую МПК пенициллина (1 мкг/мл), но был чувствителен к триметоприму/сульфаметоксазолу. Остальные были чувствительны к пенициллину или имели невысокий уровень МПК.

Один изолят с множественной устойчивостью с серотипом 23F имел ST81 и представлял СС81 (см. табл. 2).

Распределение серотипов пневмококка. Среди 107 типированных штаммов пневмококка было выявлено 17 различных серотипов, однако доминировали всего 6 серотипов с распространенностью $>5\%$, которые суммарно составили почти 80% распределения (см. табл. 1). В число ведущих серотипов вошли серотипы 19F (27%), 3 (12%), 6В (11%), 14 (11%), 19А (9%) и 23F (8%). Не было получено ни одного изолята с серотипом 1 или 5. Охват серотипов имеющимися ПКВ составил: ПКВ-7 — 66%

(включает серотипы 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), ПКВ-10 — 67% (дополнительно к ПКВ-7 включает серотипы 1, 5, 7F), ПКВ-13 — 93% (дополнительно к ПКВ-10 включает серотипы 3, 6А, 19А).

Обсуждение результатов

В настоящей работе представлены результаты разностороннего анализа пневмококков, полученных из ЖСУ у детей с ОСО. Существенная доля изученных штаммов характеризовалась нечувствительностью к антибиотикам. Снижение чувствительности к пенициллину было отмечено у 45% изолятов, 34% были резистентными к эритромицину и 30% пневмококков обладали множественной устойчивостью к антибиотикам. В исследовании Л.К. Катосовой и соавт., опубликованном в 2006 г. [25], в коллекции из 37 ЖСУ-пневмококков был выявлен лишь 1 пенициллиночувствительный изолят и ни одного резистентного к макролидам. Кроме того, работы, проведенные в конце 1990-х и на протяжении 2000-х годов в Смоленском НИИ антимикробной химиотерапии, показали чувствительность к пенициллину и эритромицину примерно у 90% носоглоточных изолятов пневмококка [26, 27]. Очевидно, что распространенность нечувствительных к антибиотикам пневмококков заметно возросла в последние годы. Тревожно и то, что за это время популяция пневмококков накопила множественные детерминанты резистентности, например двойственную устойчивость к макролидам за счет комбинации генов *ermB* и *mef*, о чем свидетельствуют настоящие данные и результаты наших предыдущих исследований [28].

Анализ клональной структуры пневмококков с множественной устойчивостью к антибиотикам показал преобладание изолятов, относящихся к СС320. Этому клональному комплексу принадлежало большинство пневмококков с высокими МПК пенициллина и амоксициллина. Данные о генотипах пневмококка, присутствующих на территории России, ограничены, о чем можно судить по международной базе данных PMEN. Из 162 изолятов, депонированных в ней, большинство датировано 1990-ми — началом 2000-х годов [24]. В одной работе было описано 58 пенициллиночувствительных штаммов пневмококка, собранных в России в 2003–2007 гг., среди которых преобладали представители СС81 (ST81 с серотипом 23F), СС156 и СС236 [29]. Последние составляли большинство изолятов с множественной устойчивостью серотипа 19F (ST236, ST271 и ST651). Серотип 19А был представлен 2 штаммами с ST236 и ST608 [29]. В нашей выборке генотипированных пневмококков мы также наблюдали перечисленные клональные комплексы,

однако они встречались гораздо реже. Десять из 32 пневмококков с множественной устойчивостью принадлежали к СС320, из них 3 изолята имели ST320, а у 7 изолятов были обнаружены новые сиквенс-варианты ST320. Отметим, что 6 из 7 этих пневмококков отличались от ST320 по последовательности локуса *ddl*, причем 5 из них обладали идентичной новой последовательностью *ddl* аллеля. Дивергентные последовательности по локусу *ddl* ассоциируются со структурными вариантами пенициллинсвязывающего белка 2b, обеспечивающими резистентность к пенициллину [15]. До настоящего времени в РМЭН не было депонировано ни одного изолята из России с сиквенс-типом ST320 [24], т.е. штамм пневмококка серотипа 19А с ST320, обнаруженный в ходе настоящей работы, является первым пневмококком такого рода, выявленным в нашей стране. Эти данные указывают на то, что, несмотря на ранее наблюдавшуюся ограниченную распространенность СС320 на территории России, в настоящее время этот клональный комплекс выходит на лидирующие позиции среди пневмококков с множественной устойчивостью к антибиотикам.

Пневмококковый клон с сиквенс-типом ST320 и капсулой серотипа 19А, являющийся родоначальником клонального комплекса СС320, получил широкое распространение в США, Канаде, Италии и Испании [15, 16, 30]. В Германии и Португалии увеличение доли серотипа 19А было связано с другим клональным комплексом — СС230 [31, 32]. В обоих случаях наблюдавшаяся экспансия объяснялась за счет феномена замещения серотипов, имеющего отношение к внедрению в широкую практику ПКВ-7 [15, 18]. В то же время в Южной Корее и Израиле об экспансии серотипа 19А с множественной устойчивостью к антибиотикам сообщалось еще до начала использования ПКВ [33, 34]. В частности, в Южной Корее распространился существовавший клон ST320, тогда как в Израиле пролиферировали другие клональные комплексы, в основном СС230 [33, 34].

В отличие от процитированных работ, полученные нами данные говорят о появлении в рамках СС320 нескольких клональных линий пневмококка с множественной устойчивостью к антибиотикам, экспрессирующих преимущественно капсулу 19F (8 из 10 представителей СС320 имели серотип 19F и только 2 имели серотип 19А). Экспансия серотипа 19А ST320 и других клональных вариантов этого серотипа до начала использования ПКВ может быть обусловлена его конкурентными преимуществами по сравнению со штаммами-предшественниками, включая лучшую способность к колонизации, повышенную вирулентность и высокую антибиотикоре-

зистентность [15, 33, 34]. В этом контексте можно предположить, что в отсутствие давления ПКВ (как это до сих пор было в России) капсульный тип не играет ведущей роли в эволюции пневмококка. По мнению ряда авторов, одним из ведущих факторов, способствующих возникновению и распространению таких успешных пневмококковых клонов, как СС320, служит резистентность к антибиотикам [31, 34, 35]. Наши результаты поддерживают это положение, демонстрируя накопление в пневмококковой популяции России многих резистентных клонов на фоне роста ее устойчивости к антибиотикам за последние годы.

Резистентность к антибиотикам тесно связана с практикой назначения и применения этих препаратов. Обычно уровень резистентности имеет прямую зависимость от уровня потребления антибиотиков [36]. Тем не менее, в России сложилась парадоксальная ситуация, когда широкая распространенность устойчивых пневмококков сочетается со сравнительно низким потреблением антибиотиков, которое сопоставимо с Нидерландами, где уровень резистентности самый низкий в Европе [36].

Вероятно, что одним из главных двигателей растущей устойчивости является сомнительная практика назначения антибиотиков. Так, недавнее многоцентровое исследование показало, что необоснованное назначение антибиотиков детям в амбулаторной сети составляет 40%, а правильное использование было зарегистрировано в 45% случаев [37]. В перечне назначаемых антибиотиков 22% приходилось на макролиды и 14% — на цефалоспорины. Ряд авторов относят оба эти класса антибиотиков к числу препаратов, стимулирующих появление резистентности [34]. Например, введение единственной дозы цефтриаксона может привести к серьезным сдвигам в носоглоточной микрофлоре, повышая долю штаммов пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллину [38]. В нашем исследовании более 90% пациентов с ОСО, которых лечили антибиотиками, получали цефалоспорины (данные не представлены). Выбор этого класса антибиотиков в качестве препаратов первой линии при лечении ОСО следует признать неадекватным. Международные рекомендации однозначно указывают на амоксициллин (в сочетании с клавуланатом или без него) в качестве первоначального выбора антибиотика при ОСО в подавляющем большинстве случаев [4]. Представленные в настоящей работе результаты поддерживают данную рекомендацию, поскольку все исследованные изоляты пневмококка из ЖСУ были чувствительны к амоксициллину.

Анализ распределения серотипов пневмококка при ОСО показал преобладание типичных

«педиатрических» серотипов, которые были распространены во многих странах до введения ПКВ [12]. Наиболее часто встречались изоляты серогруппы 19, составив 36% спектра серотипов. В отличие от других стран, мы наблюдали сравнительно высокую долю пневмококков серотипа 3 (12%). Большинство пневмококков со сниженной чувствительностью к антибиотикам принадлежали к серогруппам 19 и 6 и к серотипу 14. Таким образом, композиция серотипов прогнозирует хороший охват циркулирующих пневмококков имеющимися ПКВ, включая нечувствительные штаммы.

ПКВ зарекомендовали себя как важный инструмент для снижения бремени пневмококковых инфекций, связанных с вакцинными серотипами, включая ОСО [12, 14, 16]. В 2014 году иммунизация ПКВ была введена и в российский календарь прививок [19]. Отметим, что современная сероэпидемиология и молекулярно-генетические характеристики пневмококков в России обосновывают использование ПКВ с расширенным охватом серотипов, включая серотип 19А, даже несмотря на относительно небольшую долю этого серотипа среди циркулирующих штаммов [28, 39]. Эта мера будет способство-

вать ограничению возможной экспансии предсуществующих клонов СС320 с множественной устойчивостью к антибиотикам через механизм «переключения» капсулы под давлением вакцинации.

Таким образом, наше исследование показало широкую распространенность устойчивости к антибиотикам среди штаммов пневмококка, вызывающих ОСО, которая возросла в последние годы. Это требует срочных мер по изменению сложившейся практики назначения и использования антибиотиков. Описанные изоляты пневмококка с множественной устойчивостью принадлежали к ограниченному числу клональных линий, которые не были описаны в России ранее. В связи с этим необходимость тщательного наблюдения за распространением и эволюцией резистентных пневмококков после начала широкой вакцинации ПКВ в нашей стране не вызывает сомнений.

Выражение признательности

Исследование было выполнено при частичной поддержке гранта на проведение независимого исследования от компании Pfizer.

Литература

1. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения. Педиатрическая фармакология 2008; 5, 2:7-12.
2. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. Вопросы диагностики в педиатрии 2013; 5, 3:5-13.
3. Vergison A. Microbiology of otitis media: a moving target. Vaccine 2008; 26S: G5-G10.
4. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Joffe M.D., et al. The diagnosis and management of acute otitis media (clinical practice guideline). Pediatrics 2013; 131: e964.
5. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS One 2012; 7(4): e36226.
6. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (Suppl. 3):7-11.
7. Linares J., Ardanuy C., Pallares R., Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. Clin Microbiol Infect 2010; 16:402-10.
8. Hackel M., Lascols C., Bouchillon S., et al. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations. Vaccine 2013; 31:4881-7.
9. Geng Q., Zhang T., Ding Y., et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children hospitalized with respiratory infections in Suzhou, China. PLoS One 2014; 9: e93752.
10. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков. Вестник РАМН 2014; 7-8:38-45.
11. Wyres K.L., Lamberts L.M., Croucher N.J., et al. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective. J Infect Dis 2013; 207:439-49.
12. Rodgers G.L., Arguedas A., Cohen R., Dagan R. Global serotype distribution among *S. pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. Vaccine 2009; 27:3802-10.
13. Richter S.S., Heilmann K.P., Dohrn C.L., et al. Pneumococcal serotypes before and after introduction of conjugate Vaccines, United States, 1999-2011. Emerg Infect Dis 2013; 19:1074-83.
14. Azzari C., Martín-Torres F., Schmitt H.J., Dagan R. Evolving role of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in clinical practice. Pediatr Infect Dis J 2014; 33:858-64.
15. Moore M.R., Gertz R.E. Jr, Woodbury R.L., et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. J Infect Dis 2008; 197:1016-27.

16. Gene A., del Amo E., Inigo M., et al. Pneumococcal serotypes causing acute otitis media among children in Barcelona (1992-2011): emergence of the multiresistant clone S.T320 of serotype 19A. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e128-33.
17. Croucher N.J., Harris S.R., Fraser C., et al. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. *Science* 2011; 331:430-4.
18. Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011; 378:1962-73.
19. Приказ Министра здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N125н г. Москва «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
20. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., Куличенко Т.В., Полунина Т.А., Лазарева А.В. и соавт. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011-2012 гг. *Педиатрическая фармакология* 2013; 10(5):6-12.
21. Leclercq R., Cantón R., Brown D.F., et al. E.T expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:141-60.
22. Алябьева Н.М. Серотипы и устойчивость к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей при респираторных инфекциях: Дисс... канд. мед. наук. Москва, 2014, 98 с.
23. Enright M.C., Spratt B.G. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: identification of clones associated with serious invasive disease. *Microbiology* 1998; 144:3049-60.
24. Multi Locus Sequence Typing: *Streptococcus pneumoniae* [database online]. Режим доступа: <http://pubmlst.org/srpneumoniae>.
25. Катосова Л.К., Очкасов А.В., Богомильский М.Р. Этиология и рациональная терапия тяжелых форм острых средних гнойных отитов у детей. *Антибиот химиотер* 2006; 2:23-9.
26. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., группа исследователей проекта «ПеГАС». Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12(4):269-368.
27. Козлов Р.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13:177-87.
28. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis* 2014; 20:58-62.
29. Сидоренко С.В., Савинова Т.А., Ильина Е.Н., Сырочкина М.А. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности. *Антибиот химиотер* 2011; 56(5-6):11-8.
30. Pillai D.R., Shahinas D., Buzina A., et al. Genome-wide dissection of globally emergent multi-drug resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Genomics* 2009; 10:642.
31. van der Linden M., Winkel N., Küntzel S., et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* serogroup 6 isolates from IPD in children and adults in Germany. *PLoS One* 2013; 8: e60848.
32. Aguiar S.I., Pinto F.R., Nunes S., et al. Denmark14-230 clone as an increasing cause of pneumococcal infection in Portugal within a background of diverse serotype 19A lineages. *J Clin Microbiol*. 2010; 48:101-8.
33. Hsieh Y.-C., Lin T.L., Chang K.Y., et al. Expansion and evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A ST320 clone as compared to its ancestral clone, Taiwan19F-14 (ST236). *J Infect Dis* 2013; 208:203-10.
34. Dagan R., Givon-Lavi N., Leibovitz E., et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009; 199:776-85.
35. Moore M.R. Rethinking replacement and resistance. *J Infect Dis* 2009; 199:771-3.
36. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M.; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365:579-87.
37. Rachina S., Kozlov R., Jarkova L., Belkova Y., Tatchenko, V., and PATRIOT study group. Prescribing of systemic antimicrobials for respiratory infections in children in primary care in Russia [Abstract P0370]. Proceedings of the 24th ECCMID 2014 Barcelona, Spain.
38. Heikkinen T., Saeed K.A., McCormick D.P., et al. A single intramuscular dose of ceftriaxone changes nasopharyngeal bacterial flora in children with acute otitis media. *Acta Paediatr* 2000; 89:1316-21.
39. Tatchenko V., Sidorenko S., Namazova-Baranova L., et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13:257-64.

Медицинские ошибки при применении антибиотиков пенициллиновой группы

А.В. Кузьмина¹, В.А. Поливанов¹, И.Л. Асецкая^{1,2}, С.К. Зырянов²

¹ ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель. Изучить частоту и структуру медицинских ошибок, совершаемых при применении антибиотиков пенициллинового ряда, на основе анализа национальной базы спонтанных сообщений о нежелательных реакциях.

Материал и методы. В данное исследование было включено 1123 спонтанных сообщения, поступивших в российскую базу данных нежелательных реакций за период с 01.01.2012 по 01.08.2014 г., где в качестве подозреваемого препарата указан антибиотик группы пенициллинов. Для выявления случаев медицинских ошибок использовались утвержденные в РФ инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, а также стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации по отдельным нозологиям.

Результаты. Частота медицинских ошибок при использовании антибактериальных препаратов пенициллиновой группы составила 36,9% назначений. При этом в 17% из этих случаев при лечении пациента было допущено одновременно две и более ошибок. Треть медицинских ошибок (32,9%) обусловлена различными нарушениями режима дозирования. 29,8% всех случаев неверного применения лекарственного препарата связаны с назначением антибиотика при отсутствии показаний или по незарегистрированному пока-

занию. 13,0% выявленных медицинских ошибок касаются использования антибактериального препарата при наличии противопоказаний к его применению, чаще всего (в 92% случаев) таким противопоказанием являлось наличие в прошлом у пациента аллергии на данный препарат или на другие бета-лактамы антибиотики. Самая высокая доля ошибок приходится на препараты, которые используются чаще всего, — амоксициллин и амоксициллин/клавуланат — 41 и 40% соответственно.

Выводы. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую частоту медицинских ошибок, допускаемых при применении антибиотиков пенициллиновой группы. Для снижения количества неверных назначений следует обратить особое внимание врачей на соблюдение рекомендованных режимов дозирования антибиотиков, нерациональность их применения при вирусных инфекциях, а также на необходимость тщательного сбора лекарственного анамнеза, учитывая возможность возникновения перекрестной аллергии на антибиотики того же класса.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, пенициллины, медицинские ошибки, спонтанные сообщения.

Medication Errors Associated with the Use of Penicillins

A.V. Kuzmina¹, V.A. Polivanov¹, I.L. Asetskaia^{1, 2}, S.K. Zyryanov

¹ Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Objective. To determine the prevalence of medication errors associated with the use of penicillin-group antibiotics through analysis of national spontaneous reporting database.

Materials and Methods. The study involved examination of 1123 spontaneous reports about adverse drug reactions related to penicillin-group antibiotics. All these reports were sent to Russian safety database in the period from 01.01.2012 till 01.08.2014. To identify cases of medication errors we used Russian drug labels, standards of medical care and practical guidelines for certain diseases.

Results. Medication errors were detected for 36,9% of all spontaneous reports. In 17% of these cases two or more errors were made. One third (32.9%) of all medication errors included different deviations from the recommended dosage regimen. An indication was absent or inappropriate in 29,8% cases of incorrect use of anti-

otics. 13.0% medication errors were associated with the cases where the antibacterial drug was prescribed to a patient, who had contraindications to it, in most cases (92%) — to a patient with hypersensitivity to penicillin or to other beta-lactams. The most commonly used drugs, amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid, have the highest prevalence of medication errors — 41% and 40% respectively.

Conclusions. The results of this study demonstrate a high rate of medication errors associated with the use of penicillin-group antibiotics. A range of different measures are recommended for error reduction: to follow an appropriate dosage regimen, to avoid prescribing antibiotics for treatment of viral infections, to collect drug anamnesis accurately, considering cross-hypersensitivity reactions.

Key words: antibacterial drugs, penicillins, medication errors, spontaneous reports.

Введение

Антибиотики на протяжении уже многих лет удерживают лидирующие позиции по объемам продаж среди всех лекарственных средств во многих странах мира, в том числе и в России. В связи с широким использованием антибиотиков в клинической практике, следует особенно серьезно относиться к изучению и оценке рисков, связанных с антибактериальной терапией. Пристального внимания заслуживает проблема медицинских ошибок, допускаемых при применении *антибактериальных препаратов* (АБП).

Согласно определению, представленному в проекте правил «Надлежащая практика фармаконадзора» — руководстве, разработанном регуляторными органами государств-членов Евразийского Экономического Союза, под ошибкой применения *лекарственного препарата* (ЛП) следует понимать любую непреднамеренную ошибку работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке или введении/приеме лекарственного препарата [1].

Медицинские ошибки (МО) подрывают веру пациентов в систему здравоохранения и увеличивают затраты на лечение больных. Всемирный альянс безопасности пациентов в 2010 году рассчитал, что каждый год затраты, связанные с ошиб-

ками лекарственной терапии, в целом в мире составляют 4,5–21,8 млрд евро [2, 3]. По данным *Агентства по лекарственным средствам и пищевым продуктам* (FDA) США, около 7 тысяч пациентов в Соединенных Штатах ежегодно умирают вследствие неправильного использования *лекарственных средств* (ЛС) [4]. Важность проблемы медицинских ошибок при применении антибактериальных препаратов определяется также во многом и тем, что при неверном использовании антимикробных препаратов существенно возрастает риск возникновения резистентности микроорганизмов. В Российской Федерации вопрос предупреждения развития устойчивости бактерий к существующим ЛП стоит особенно остро в связи с безрецептурным отпуском антибиотиков и отсутствием достаточной информированности населения о правилах использования данной группы лекарственных препаратов [5]. Исследование Г. Н. Бондарь и В. Н. Лучаниновой продемонстрировало, что в России в амбулаторной педиатрической практике частота назначений АБП при отсутствии прямых показаний (при неосложненных формах острых респираторных инфекций) достигает 65–78% случаев [6].

Учитывая клиническую значимость антибиотиков, чрезвычайно важным является получение объективной информации обо всех возможных эффек-

тах антимикробной терапии. Только постоянный фармаконадзор за находящимися в обращении ЛП позволяет составить адекватное представление о профиле их безопасности. Одним из основных методов фармаконадзора во многих странах, в том числе в РФ, является метод *спонтанных сообщений* (СС). Метод основан на информировании специалистами здравоохранения уполномоченного федерального органа (в РФ — Росздравнадзора) о выявляемых *нежелательных реакциях* (НР) лекарственных препаратов. Отдельные СС вносятся в компьютерную базу данных — в подсистему «Фармаконадзор» *автоматизированной информационной системы* (АИС) Росздравнадзора. Детальный анализ этой национальной базы данных о НР позволяет не только получить ценные сведения о безопасности ЛП при их применении в широкой клинической практике, но и выявить случаи неверного использования ЛП. Изучение наиболее распространенных ошибок дает возможность определить приоритетные проблемы в этой области и помогает в дальнейшей разработке мер, направленных на снижение частоты случаев неверного использования ЛП.

Цель работы — изучить частоту и структуру медицинских ошибок, совершаемых при применении антибиотиков пенициллинового ряда, на основе анализа национальной базы СС о НР.

Задачи:

- провести анализ СС о НР, развившихся на фоне применения антибиотиков пенициллиновой группы, для выявления и определения частоты медицинских ошибок, которые были допущены при назначении данных ЛП;
- изучить общую структуру МО при использовании АБП пенициллинового ряда;
- провести анализ видов МО при использовании АБП пенициллинового ряда;
- выявить сходства и различия в структуре МО для отдельных препаратов данной группы.

Материал и методы

Объектом исследования в данной работе были СС о НР, возникших на фоне применения АБП пенициллинового ряда, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 01.01.2012 по 01.08.2014 гг.

Аналізу подлежали первичные сообщения с учетом важной информации, содержащейся в некоторых повторных сообщениях. Исключались из исследования дубликаты и невалидные СС.

Для выявления случаев МО, связанных с назначением АБП, использовались утвержденные

в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению ЛП, доступные на сайте Государственного реестра лекарственных средств по электронному адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru/>, а также стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации по отдельным нозологиям, которые встречались в нашем исследовании.

В работе использовалась классификация возрастных периодов человека, основанная на принятой *Всемирной организацией здравоохранения* (ВОЗ) в 2012 году периодизации [7]. Были выделены следующие группы: от рождения до 17 лет — детский возраст, от 18 до 44 лет — молодой возраст, 45–59 лет — средний возраст, 60–74 года — пожилые, 75–89 лет — старческий возраст, а после 90 — долгожители.

В анализ вошли АБП группы пенициллинов, зарегистрированные в РФ, со следующими МНН: бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, оксациллин, азлоциллин, ампициллин, ампициллин/оксациллин, амоксициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавулановая кислота.

Результаты

Частота и общая структура медицинских ошибок при назначении антибактериальных препаратов пенициллинового ряда

В базу данных «Фармаконадзор» за период с 01.01.2012 по 01.08.2014 гг. поступило 1123 первичных СС о НР, возникших на фоне использования АБП группы пенициллинов, что составило 3% от общего количества всех первичных СС за выбранный период. Также нами учитывалась информация повторных СС в 61 случае. При анализе факты совершения МО при применении антибиотиков пенициллинового ряда были выявлены в 414 сообщениях, т.е. в 36,9% случаев. Следует отметить, что репортеры самостоятельно указали на ошибки при использовании лекарственного препарата только в 14 (3,4%) СС. В большинстве СС имелась информация о совершении одной МО, в 64 СС — о двух МО, в шести СС — о трех и в 1 СС — о четырех. Таким образом, общее количество обнаруженных ошибок составило 493. Мы сознательно не относили к МО случаи (всего их было выявлено 30), когда сообщалось о развитии реакции гиперчувствительности на АБП и в графе «аллергия» указывался подозреваемый антибиотик с тем же торговым наименованием. Как показывает наша практика, в ряде случаев подобная ситуация может

объясняться неверным заполнением формы-извещения о НР, в частности — незнанием репортера, что в графе «аллергия» следует отражать данные алергоанамнеза, т.е. предыдущий (а не настоящий) опыт использования препарата. В то же время, если в других разделах (как правило, в разделе «дополнительная информация») репортер четко сообщал или подтверждал наличие аллергии на подозреваемый препарат в анамнезе, то такие случаи расценивались нами как ошибочное назначение ЛП. Также к МО были отнесены сообщения, где в графе «аллергия» был указан препарат с тем же МНН, но с другим торговым наименованием, либо лекарственный препарат с другим МНН, но также относящийся к группе пеницилинов или цефалоспоринов.

Среди всех сообщений о МО в 64,5% случаев пациенты были женского пола. Доля мужчин почти в 2 раза меньше — 32,6%. В 2,9% случаев пол пациента был не указан.

Больше всего ошибок было допущено при назначении АБП у детей (до 17 лет включительно) — 32,4% всех случаев (134 СС). На пациентов молодого возраста (от 18 до 44 лет) приходится 110 сообщений о МО (26,6%). Доля ошибок при применении АБП у лиц среднего и пожилого возраста составила 15,9% (66 СС) и 14,3% (59 СС) соответственно. При использовании АБП у лиц старческого возраста (75–89 лет) МО выявлены всего в 4,3% случаев (18 сообщений). В 27 (6,5%) СС возраст больных не был указан (рис. 1).

Частота лекарственных МО была несколько выше на стационарном этапе оказания помощи, чем на амбулаторном — 43,2 и 36,0% соответственно (179 и 149 сообщений). Малая частота ошибок, допущенных при самолечении, вероятнее всего, объ-

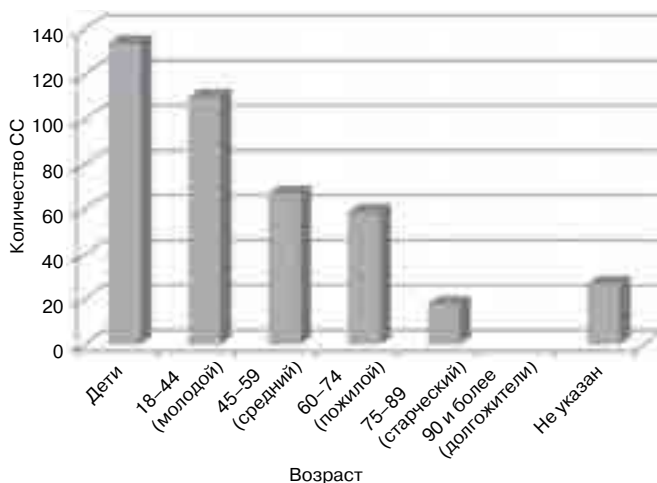


Рис. 1. Количество СС с МО при применении антибиотиков пенициллинового ряда у людей разных возрастных групп.

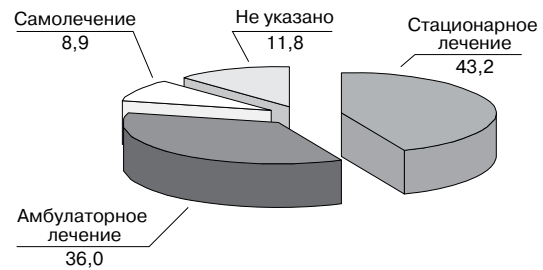


Рис. 2. Частота ошибок при назначении АБП пенициллинового ряда на разных этапах оказания медицинской помощи, %.

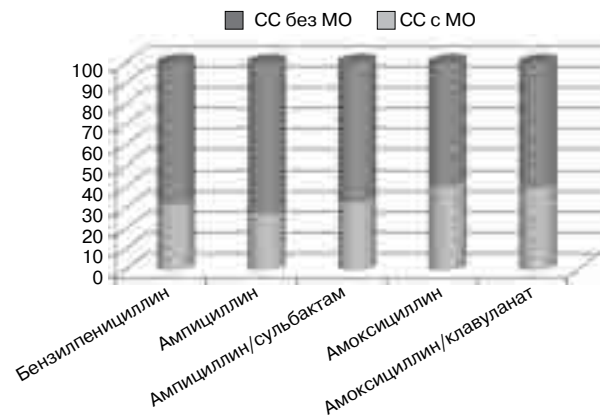


Рис. 3. Доли сообщений с МО при применении различных АБП пенициллиновой группы, %.

ясняется низкой выявляемостью подобных случаев методом СС (рис. 2).

Информация по количеству СС, поступивших в базу данных на АБП пенициллинового ряда с указанными МНН, представлена в убывающем порядке. 94% СС пришлось на препараты с пятью МНН: амоксициллин/клавуланат — 462, амоксициллин — 279, ампициллин/сульбактам — 127, ампициллин — 113, бензилпенициллин — 78; оставшиеся 6% СС распределились следующим образом: ампициллин/оксациллин — 24, амоксициллин/сульбактам — 14, оксациллин — 12, пиперациллин/тазобактам — 10, бензатина бензилпенициллин — 3, тикарциллин/клавулановая кислота — 1, феноксиметилпенициллин и азлоциллин — 0. В целом различия в количестве СС на исследуемые препараты отражают частоту их использования в медицинской практике.

Как видно на представленной ниже диаграмме (рис. 3), при применении антибиотиков группы пенициллина, на которые поступило значимое количество СС, наибольшая частота выявленных МО приходится на препараты,

содержащие в качестве действующего вещества амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (41 и 40% соответственно), а наименьшая — на ЛП с МНН ампициллин — 27%.

Объективно оценить частоту МО на другие восемь препаратов из группы пенициллинов не представляется возможным из-за небольшого количества СС.

Виды медицинских ошибок при применении АБП пенициллинового ряда

Все выявленные ошибки нами были разделены на следующие группы (таблица): назначение АБП при отсутствии показаний или по незарегистрированному показанию; назначение ЛП при наличии противопоказаний к его применению; ошибки дозирования препарата; нарушения кратности введения АБП; несвоевременная отмена препарата при развитии НР; несвоевременная смена АБП при его неэффективности; неверная оценка эффективности терапии; нерациональная смена АБП; неверный путь введения препарата; нарушения длительности терапии; нерациональная комбинация ЛП; назначение неверной схемы лечения заболевания; выбор неверной тактики ведения пациента; неправильный выбор лекарственной формы АБП. Также

в нескольких СС содержалась информация о случайном употреблении ЛП и о нарушении условий хранения антибиотика.

Как видно из таблицы, самой частой ошибкой является назначение антибиотика при отсутствии к нему показаний, либо по незарегистрированному показанию. Данный вид МО составляет почти треть всех случаев (29,8%) ошибочного применения АБП. При этом в 61,2% из этих случаев АБП использовали для лечения вирусных заболеваний: в 78 (53%) сообщениях — при ОРВИ, в 7 (4,8%) — с целью терапии других вирусных инфекций (без дополнительных уточнений), в 4 (2,7%) — для лечения больных с аденовирусной инфекцией, в 1 (0,7%) случае — при гриппе. В настоящее время доказано, что превентивное назначение антибиотиков при вирусных инфекциях не предотвращает возможность развития бактериальных осложнений, но при этом часто приводит к формированию устойчивости бактерий к данным антимикробным препаратам [8]. Кроме того, следует учитывать, что использование в подобных случаях антибиотиков с сомнительной эффективностью не уменьшает, а в ряде случаев даже увеличивает риск развития НР (в частности аллергических), что приводит к неблагоприятному соотношению польза/риск данного лечения. Так,

Ошибки, допускаемые при применении антибактериальных препаратов пенициллинового ряда

Виды медицинской ошибки	Число случаев	Доля, %
Применение при отсутствии показаний или по незарегистрированному показанию	147	29,8
Нарушение кратности применения:	88	17,9
— меньшая кратность применения	86	17,5
— большая кратность применения (приведшая к превышению суточной дозы)	2	0,4
Назначение при наличии противопоказаний	64	13,0
Использование в дозе, превышающей рекомендованную	39	7,9
Несвоевременная отмена ЛП при развитии НР	36	7,3
Использование в более низких дозах, чем рекомендовано	35	7,1
Нерациональная смена АБП	30	6,2
Несвоевременная смена АБП при его неэффективности	14	2,8
Неверная оценка эффективности лечения	9	1,8
Большая длительность терапии	9	1,8
Случайное употребление ЛП	5	1,0
Неверная схема лечения заболевания	5	1,0
Неправильные условия хранения	4	0,8
Нерациональная комбинация ЛП	2	0,4
Меньшая длительность лечения	2	0,4
Неверная тактика лечения заболевания	2	0,4
Выбор неверной лекарственной формы	1	0,2
Неверный путь введения препарата	1	0,2
Всего	493	100

результаты нашего исследования показали, что из 78 случаев использования антибиотиков при ОРВИ у 44 (56,4%) пациентов развились серьезные НР, явившиеся причиной госпитализации, при этом в 3 случаях сообщалось об анафилактическом шоке с дополнительным критерием серьезности — «угроза жизни». Также ошибочным мы считали назначения антибиотиков, когда в качестве показаний указывались такие состояния как: лихорадка — 13 (8,8%), кашель — 6 (4,1%) и боль в горле — 3 (2%).

13,0% всех выявленных МО касались использования АБП при наличии противопоказаний к их применению. Следует отметить, что в нашем исследовании в подавляющем большинстве подобных сообщений (в 59 из 64 — 92%; 12% от общего количества) таким противопоказанием являлось наличие в прошлом у пациента аллергии на данный препарат или на другие бета-лактамы антибиотиков. В результате такой грубой, с нашей точки зрения, МО у 56 человек развились аллергические реакции, в том числе у 39 (70%) пациентов — серьезные. В 8 (14%) случаях серьезные аллергические реакции представляли угрозу для жизни пациента: в двух случаях имело место развитие анафилактического шока, еще в двух — синдрома Стивенса–Джонсона, в четырех — тяжелой токсикодермии. В остальных случаях в качестве критерия серьезности указана только «госпитализация или ее продление», при этом у 11 пациентов описано возникновение ангионевротического отека, у 3 — развитие бронхоспазма, у 17 — НР включали в себя кожные проявления лекарственной аллергии. Несерьезные нежелательные эффекты включали и различные кожные аллергические реакции.

Приводим описание двух клинических случаев, где игнорирование аллергологического анамнеза привело к развитию анафилактического шока.

1. Пациент 29 лет, в анамнезе — указание на развитие анафилактического шока на пенициллин, в стационаре был назначен ампициллин внутримышечно для лечения острого синусита. После первой инъекции у больного появился кожный зуд, тем не менее лечение ампициллином было продолжено. На следующий день после очередной инъекции антибиотика у мужчины развился анафилактический шок. В данном СС репортер самостоятельно указал на факт совершения МО при использовании ЛП.

2. Пациентка 20 лет, для лечения синусита амбулаторно был назначен препарат «Флемоклав Солютаб» (МНН — амоксициллин/клавуланат) в форме таблеток. Через 30 секунд после приема таблетки женщина потеряла сознание. Пациентка была госпитализирована с диагнозом анафилактического шока, лечение которого было успешным.

В СС в разделе «Аллергия» указано «пенициллиновый шок», а в разделе «Дополнительная информация» — «из анамнеза известно, что в детстве был анафилактический шок на внутривенное введение амоксициллина». Анализ сообщения не позволяет точно установить, была ли аллергия на амоксициллин известна на момент назначения подозреваемого препарата или этот факт выявлен после развития НР, но в любом случае имеет место серьезная МО, связанная с несвоевременным выяснением аллергоанамнеза или его игнорированием.

Треть МО (162 СС — 32,9%) в целом связана с различными нарушениями режима дозирования: нарушения кратности применения препарата встречаются в 88 (17,9%) СС, в 39 (7,9%) случаях имело место превышение рекомендуемой дозы АБП, в 35 (7,1%) случаях — использование антибиотика в низкой дозе.

Меньшая кратность введения ЛП является второй по частоте МО (86 случаев, что составляет 17,5% всех неверных назначений). Подобное нарушение инструкции сопровождается либо уменьшением рекомендуемой суточной дозы, либо превышением разовой дозы; последнее может сопровождаться более высоким риском развития побочных эффектов. В качестве НР в большинстве сообщений указывались различные проявления аллергии, а также расстройства деятельности органов желудочно-кишечного тракта. Хотя только в 5 СС, где была выявлена меньшая кратность применения АБП, сопровождавшаяся уменьшением суточной дозы ЛП, указывалось на неэффективность проводимой антибактериальной терапии. Следует отметить, что в международной практике подобные нарушения рассматриваются как серьезные из-за повышенного риска развития резистентности у соответствующих микроорганизмов.

Случаев большей кратности применения антибиотика, повлекшей превышение суточной дозы ЛП, было выявлено всего два (0,4% всех МО). Имелись также единичные СС об использовании АБП с большей частотой, чем указано в инструкции, но при этом не превышалась максимальная суточная доза ЛП. Эти случаи не были отнесены к МО, так как маловероятно, что подобное отклонение от рекомендаций по применению ЛП может нанести вред здоровью пациента.

В целом, 15% выявленных МО приходится на несоблюдение рекомендаций по дозированию ЛП. При этом случаи превышения дозы и назначения меньших доз встречаются приблизительно с одинаковой частотой (7,9% и 7,1% соответственно). Нами был выявлен только один случай, когда использование АБП в дозе ниже, чем того требует инструкция,

могло явиться причиной неэффективности лечения, но как уже указывалось выше, практика использования низких доз АБП активно критикуется в рамках проблемы антибиотикорезистентности.

36 (7,3%) сообщений касаются случаев, когда при появлении первых признаков НР, требующей немедленной отмены препарата (в частности различных проявлений аллергии), прием подозреваемого ЛП не был сразу прекращен. Продолжение использования подозреваемого препарата может сопровождаться усилением симптомов НР и увеличением времени, необходимого для устранения возникших нарушений здоровья пациента.

В 30 (6,1%) сообщениях имелась информация о нерациональной смене АБП. Примером нерациональной смены АБП может служить ситуация, описанная в следующем сообщении. Мужчине 60 лет было выполнено хирургическое вмешательство по поводу ущемленной паховой грыжи. Для профилактики послеоперационных осложнений был назначен цефтриаксон, однако, несмотря на предпринятые превентивные меры, у пациента нарастал лейкоцитоз, появилась лихорадка. В связи с этим была проведена смена АБП: цефтриаксон заменен на ампицид (МНН – ампициллин/сульбактам) – АБП из группы бета-лактамов, со сходным спектром активности и устойчивостью к действию бета-лактамаз. При этом отсутствовали какие-либо указания на то, что имелись подозрения на плохое качество препарата цефтриаксона, либо на фальсификацию данного продукта. Оценить эффективность защищенного пенициллина не представляется возможным, так как его назначение привело к развитию аллергической реакции у пациента.

Согласно общепринятым рекомендациям, первоначальная оценка эффективности АБТ проводится через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности являются: уменьшение выраженности симптомов заболевания, снижение температуры тела ниже 37,5°C, улучшение лабораторных показателей [9, 10]. В случае, если в течение первых трех суток с начала приема антибиотика улучшения не наступает, следует провести смену АБП [10]. По информации в 14 (2,8%) сообщениях пациенты продолжали принимать антибиотик в течение недели и даже более при отсутствии признаков эффективности назначенного лечения. В других 9 (1,8%) сообщениях имела место неверная оценка эффективности терапии, в частности, когда о неуспешности лечения судили уже через сутки после начала применения АБП, либо для оценки были выбраны неверные критерии эффективности, такие как динамика отдельных симптомов. Так, сообщалось о неэффективности антибиотика

на основании отсутствия уменьшения отека десны после экстракции зуба или сохранения кашля при бронхите.

В качестве примера назначения неверной схемы лечения заболевания приводим следующий случай. Мужчине с целью эрадикации *Helicobacter pylori*, согласно существующим стандартам, были назначены следующие лекарственные препараты в рекомендуемых дозах: омепразол, амоксициллин и кларитромицин, но применялись вышеуказанные ЛП не совместно единым курсом, а последовательными курсами каждым из перечисленных лекарств в монотерапии.

К ошибкам, связанным с неверным путем введения препарата, относилось одно сообщение о нескольких пациентах, которые рассасывали таблетки Амоксиклава квиктаба для лечения заболеваний полости рта.

Примером нерациональной комбинации ЛП может служить случай, когда женщине 58 лет для лечения внебольничной пневмонии было назначено одновременно два бета-лактамовых антибиотика со сходным спектром антимикробной активности: амоксициллин и цефазолин. У больной на следующие сутки после начала терапии развился ангионевротический отек, что потребовало ее госпитализации.

Пример выбора неверной тактики лечения – сообщение о женщине 52 лет, которая поступила в стационар с жалобами на повышение температуры тела, тошноту, общую слабость, дизурические явления. В день госпитализации был назначен амоксиклав (МНН – амоксициллин/клавуланат), в качестве показания указан окклюзионный пиелонефрит. Внутривенная урография была проведена на второй день госпитализации, после чего больную прооперировали в связи с окклюзией мочевыводящих путей. Применение антибактериальной терапии без восстановления пассажа мочи недопустимо, так как чревато развитием бактериемического (эндотоксического) шока [11].

В одном сообщении, касающемся выбора неверной лекарственной формы ЛП, описано, что женщине после проведения гинекологической операции с целью предупреждения инфекционных осложнений был назначен амоксиклав (МНН – амоксициллин/клавуланат) в форме таблеток, в то время как показание «Профилактика инфекций после хирургических вмешательств» одобрено только для парентерального использования амоксициллина/клавуланата.

Существуют объективные трудности, связанные с выявлением методом СС нарушений длительности приема препарата, так как при появлении НР

подозреваемый ЛП в большинстве случаев отмечают, т.е. досрочно прекращают лечение либо проводят смену терапии. Нам удалось установить МО подобного рода только в тех сообщениях, где НР носили отстроченный характер и возникали через некоторое время после завершения полного курса лечения.

Структура медицинских ошибок для отдельных антибактериальных препаратов пенициллиновой группы

Далее более подробно будут рассмотрены препараты с наибольшим числом поступивших СС: бензилпенициллин, ампициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат.

Амоксициллин и амоксициллин/клавуланат

Самым частым видом МО при использовании препаратов амоксициллина является назначение антибиотика при отсутствии показаний: данный вид нарушений составляет 38,2% всех МО, допущенных при применении амоксициллина, и 26,7% МО, допущенных при назначении амоксициллина/клавуланата. Наиболее часто эти АБП применяли при вирусных инфекциях: амоксициллин — в 65,5% из этих случаев, амоксициллин/клавуланат — в 61%. Также распространенным видом МО является нарушение рекомендуемого режима дозирования. Но если для препаратов «незащищенного» амоксициллина было характерно частое использование антибиотика в дозах ниже терапевтических (на долю подобных отклонений от инструкции приходится 18,8% СС с МО), то при назначении препаратов амоксициллина/клавуланата чаще встречались случаи превышения максимальной суточной дозы АБП — 10,9% СС с МО, причем большинство подобных эпизодов (66,7%) зарегистрировано у детей. Ошибки, связанные с меньшей кратностью применения ЛП, составляют 9,0% всех МО при использовании амоксициллина и 18,1% всех МО при использовании амоксициллина/клавуланата.

Ампициллин

Самой частой МО при использовании ампициллина была меньшая кратность приема ЛП. В большинстве случаев кратность применения ампициллина должна составлять 4 раза в сутки, у детей суточную дозу рекомендовано делить на 4–6 приемов. Назначение данного АБП 1–3 раза в день не позволяет поддерживать достаточную концентрацию препарата в крови, необходимую для достижения терапевтического эффекта.

Ошибки, связанные с применением ампициллина при отсутствии показаний, занимают второе место по частоте встречаемости, на долю МО такого рода приходится пятая часть всех ошибок. Из них: для лечения ОРВИ данный антибиотик применяли в 57,1% случаев, по 1 СС (14,3%) приходится на использование этого ЛП для профилактики ОРВИ и для лечения язвенной болезни, в 1 СС в качестве показания указан вираж туберкулиновой пробы.

Третьей по частоте встречаемости МО является назначение ампициллина при наличии противопоказаний. В 66,7% случаев таким противопоказанием служит аллергия на бета-лактамы антибиотики в анамнезе, 16,7% сообщений касаются назначения этого ЛП у детей в возрасте до 1 месяца, еще 16,7% — использование ампициллина у пациентов с печеночной недостаточностью.

Ампициллин/сульбактам

При использовании ампициллина/сульбактама наиболее распространенной МО была нерациональная смена ЛП (29,8% всех МО). В большинстве случаев пациенты ранее получали АБП группы цефалоспоринов (чаще всего цефтриаксон), после чего была проведена смена препарата в связи с неэффективностью проводимого лечения и по тому же показанию назначен ампициллин/сульбактам.

25,5% случаев связаны с меньшей кратностью применения антибиотика, 10,6% ошибок — с несвоевременной отменой подозреваемого ЛП при появлении признаков аллергической реакции. А вот на использование ампициллина/сульбактама при отсутствии показаний приходится всего 4 (8,5%) СС.

Бензилпенициллин

При применении бензилпенициллина самым частым видом МО было назначение препарата по незарегистрированному показанию (44,4%), в большинстве случаев таким показанием являлась очаговая склеродермия. В клинической практике пенициллин используется для лечения локализованной склеродермии несколько десятилетий, хотя публикации по эффективности его применения немногочисленны [12]. В медицинской литературе имеется ряд статей, авторы которых пишут о целесообразности курсов лечения бензилпенициллином у пациентов с ограниченной формой склеродермии [13, 14]. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с локализованной склеродермией Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2013 г.) включают данный антибиотик в перечень возможных для использования препаратов, но с примечанием, что данные реко-

мендации имеют низкий уровень доказательности — С [15]. В инструкции к бензилпенициллину склеродермия не включена в показания к медицинскому применению препарата. Ни в российских, ни в зарубежных клинических рекомендациях по ревматологии бензилпенициллин не указан в перечне препаратов для лечения склеродермии [16, 17]. К настоящему времени не получено убедительных доказательств наличия у бензилпенициллина антифибротических свойств и существует достаточное количество альтернативных ЛП с доказанной эффективностью, рекомендованных ведущими ревматологическими организациями для лечения склеродермии. Поскольку назначение бензилпенициллина при склеродермии мы считаем неоправданным, то подобные случаи были отнесены к МО.

Обсуждение результатов

В нашем исследовании при анализе СС о НР, возникших на фоне применения АБП пенициллинового ряда, было выявлено, что лекарственный препарат назначался с ошибкой в 36,9% случаев. Работ по изучению МО при использовании антибиотиков группы пенициллина ни в российской, ни в зарубежной литературе нами обнаружено не было. Однако имеются статьи, где приводится информация, полученная путем анализа СС и отражающая общую частоту МО при использовании всех лекарственных препаратов. Так, по данным Норвежского совета по вопросам здравоохранения, в 2007 году в 27% всех сообщений о нежелательных побочных реакциях лекарственных средств содержалась информация о МО [18]. Похожие цифры были получены и в России. С целью выяснения роли МО в возникновении неблагоприятных побочных реакций В. К. Лепахин, Е. А. Овчинниковой и соавт. был проведен анализ СС поступивших в Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств за период с 1997 по 2000 гг. Было установлено, что на долю лекарственных осложнений вследствие МО приходилось 27,4%. Авторы статьи также упоминают, что чаще всего причиной возникновения неблагоприятных побочных эффектов в результате ошибок врачей являлись АБП [19]. Таким образом, наши данные показывают, что частота неверных назначений при применении антибиотиков пенициллинового ряда выше, чем средняя частота МО, допускаемых при использовании всех групп ЛП.

Самым распространенным видом МО является назначение антибиотика при отсутствии показаний или по незарегистрированному показанию. При этом в 53% из этих случаев АБП применяли для лечения ОРВИ. В литературе имеется большое количество публикаций, посвященных избыточному

необоснованному использованию антимикробных препаратов [20, 21]. Результаты нашей работы подтверждают не только частое нерациональное использование антибиотиков, но и показывают опасность такого лечения. Так, из 78 случаев использования антибиотиков при ОРВИ у 56,4% пациентов развились серьезные НР, явившиеся причиной госпитализации, в том числе у 3 человек развился анафилактический шок, который представлял реальную угрозу их жизни. Следует еще раз обратить внимание врачей на частое ошибочное применение антибиотиков при вирусных инфекциях, когда польза от такого лечения отсутствует или весьма сомнительна, но существует высокий риск развития нежелательных реакций, в том числе серьезных.

Второе место по частоте встречаемости занимают МО, связанные с меньшей кратностью применения АБП. На долю подобных нарушений приходится 17,85% всех неверных назначений. Ошибки такого рода чреваты тем, что в крови не создается достаточной для элиминации возбудителя концентрации ЛП, а это, в свою очередь, может привести к неэффективности лечения и формированию резистентных штаммов микроорганизмов. В связи с широким использованием антибиотиков и безрецептурным отпуском препаратов данной группы из аптек, в России проблема преодоления формирования антибиотикорезистентности особенно актуальна. Поэтому мы считаем, что все МО, способные привести к увеличению лекарственной резистентности бактерий, следует считать серьезными.

Большое число МО (12%) связано с недостаточным качеством сбора анамнеза у больного и назначением ЛП при наличии у пациента в прошлом аллергии на данный препарат или препараты той же группы. Опасность подобных действий заключается в том, что, особенно при уже существующей сенсибилизации организма к ЛП, даже однократное его применение в невысокой дозе может вызвать тяжелые, в том числе жизнеугрожающие НР (анафилактический шок, синдром Лайелла, Стивенса–Джонсона и др.). Таким образом, этот вид ошибок также следует относить к серьезным. Важно помнить, что все АБП, а бета-лактамы особенно, относятся к препаратам с высоким риском развития аллергических реакций.

Структура МО, допускаемых при использовании разных представителей пенициллинов, не одинакова. Так, самым распространенным видом МО при применении ампициллина является меньшая кратность его приема. Ошибки при использовании ампициллина/сульбактама заключались чаще всего в назначении данного препарата при неэффективности предшествующего лечения цефало-

споринами, то есть имела место нерациональная смена АБП. А вот не по показаниям ампициллин/сульбактам был назначен лишь в 8,5% случаев его неверного применения. В отсутствие показаний или по незарегистрированному показанию чаще всего использовались такие АБП, как бензилпенициллин, амоксициллин/клавуланат и амоксициллин. В частности, нами была выявлена проблема частого назначения бензилпенициллина для лечения очаговой склеродермии. Такой подход к терапии данного заболевания представляется нам устаревшим и необоснованным ввиду наличия на рынке большого количества других лекарственных препаратов с подтвержденной эффективностью. Врачам следует придерживаться современных рекомендаций по лечению этой патологии, разработанных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Больше всего СС о НР было получено в отношении амоксициллина и амоксициллина/клавуланата. Это можно объяснить частым использованием данных ЛП. Согласно информации, предоставленной DSM Group, наибольший объем аптечных продаж среди всех пенициллинов в 2013 году приходился на генерические препараты на основе амоксициллина — Амоксиклав и Флемоксин [22]. При этом нами было выявлено, что доля МО, допущенных при назначении препаратов с вышеуказанными МНН, также самая высокая и достигает 41%.

Полностью избежать МО нельзя. Однако результаты нашей работы свидетельствуют о том, что можно существенно уменьшить их число, для этого достаточно внимательно следовать прилагаемым инструкциям: назначать антибиотик только при строгом соответствии выставленного пациенту диагноза и утвержденных показаний к его применению, тщательно собирать и учитывать аллергологический анамнез, использовать АБП в эффективной дозе и придерживаться указанной в инструкции кратности его приема. Важно помнить, что в международной практике все НР, являющиеся следствием МО, считаются предотвратимыми [23].

Литература

1. «Надлежащая практика фармаконадзора». Правила. Термины и определения. Проект, редакция от 06.11.2014, согласована РБ, РК, РФ. Доступен на URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/.pdf>
2. Tackling medication errors: European Medicines Agency workshop calls for coordinated EU approach.

Заключение

На основании анализа национальной базы спонтанных сообщений было выявлено, что частота МО, допускаемых при применении АБП пенициллиновой группы, достаточно высока: неверное использование ЛП отмечено в 36,9% случаев. При этом в 17% из этих случаев при лечении пациента было допущено одновременно две и более ошибок.

Наиболее распространенным видом МО (29,8%) является назначение антибиотика при отсутствии показаний или по незарегистрированному показанию. В большинстве таких случаев (61,2%) АБП необоснованно применялись для лечения вирусных заболеваний. Самая высокая доля ошибок подобного рода приходится на препараты, которые используются чаще всего, — амоксициллин и амоксициллин/клавуланат.

До настоящего времени важной проблемой остается частое назначение АБП без учета аллергологического анамнеза, прошлого опыта его использования у конкретного больного. При подборе антибиотика больным с реакциями гиперчувствительности в анамнезе следует помнить о возможности возникновения перекрестной аллергии на препараты того же класса или сходной химической структуры.

Для АБП в целом и для антибиотиков группы пенициллинов в частности крайне важно соблюдать рекомендуемые кратность и дозы, что обеспечивает их эффективность и уменьшает риски развития резистентности.

Метод анализа СС является достаточно эффективным способом выявления ошибок при применении ЛП. Очень важно направлять информацию обо всех случаях развития НР в результате неверного использования лекарственных средств в органы фармаконадзора для ее учета, дальнейшего анализа и разработки мер по предотвращению подобных эпизодов. Это позволит повысить эффективность и безопасность медикаментозной терапии и, тем самым, улучшить качество оказания медицинской помощи.

- Press release. Доступен на URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001729.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
3. Jha A. K., Prasopa-Plaizier N., Larizgoitia I., Bates D. W., Research Priority Setting Working Group of the WHO World Alliance for Patient Safety. Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care* 2010; 19(1):42-7.

4. Holquist C. Medication errors: an FDA perspective. European Union Regulatory Workshop on Medication Errors. Доступен на URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/03/WC500139886.pdf
5. Козлов Р. С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии. РМЖ 2014; 3:238.
6. Бондарь Г. Н., Лучанинова В. Н. Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока. Педиатрическая Фармакология 2007; 4 (1):19-22.
7. Интернет-ресурс. Доступен на URL: <http://www.who.int/topics/classification/ru/>
8. Геппе Н. А., Снегоцкая М. Н., Евдокимов Е. М. Внебольничные пневмонии. Диагностика и лечение. Практика педиатра 2005:3-5.
9. Хамитов Р. Ф., Визель А. А., Амиров Н. Б., Потапова М. В., Лысенко Г. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничных пневмоний у взрослых. Казань 2011:28-41.
10. Козлов С. Н., Страчунский Л. С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М., 2009:448.
11. Тиктинский О. Л., Калинина С. Н. Пиелонефриты. СПб.: СПбМАПО, Медиа Пресс; 1996:200.
12. Valančienė G., Jasaitienė D., Valiukevičienė S. Pathogenesis and treatment modalities of localized scleroderma. Medicina (Kaunas) 2010; 46(10):649-56.
13. Галлямова Ю. А. Очаговая склеродермия. Лечащий врач 2008; 5:46-8.
14. Гребенюк В. Н. Ограниченная склеродермия у детей. РМЖ 1998; 6:56-9.
15. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермией. Москва, 2013:10-3.
16. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология. Национальное руководство. Москва, 2008:447-66.
17. Kowal-Bielecka O., Landewé R., Avouac J., Chwiesko S., Miniati I., Czirjak L. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009; 68:620-8.
18. Simonsen B., Johansson I., Daehlin G., et al. Medication knowledge, certainty, and risk of errors in health care: a cross-sectional study. BMC Health Serv Res 2011; 11:175.
19. Лепяхин В. К., Астахова А. В., Овчинникова Е. А., Овчинникова Л. К. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии. Качественная клиническая практика 2002; 1:71-7.
20. Sharon B. Meropol. Evaluating risks from antibacterial medication therapy (2010). Publicly accessible Penn Dissertations. Paper 424:2.
21. Linder J. Antibiotics for treatment of acute respiratory tract infections: decreasing benefit, increasing risk, and the irrelevance of antimicrobial resistance. Clin Infect Dis 2008; 47:744-6.
22. М GROUP. Аналитический отчет Фармацевтический рынок России. Итоги 2013 г.: 12-41.
23. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. EMA, 2015. Доступен на URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/04/WC500185536.pdf

Фосфомицин — возможности применения для локальной терапии перипротезной инфекции

С.А. Божкова¹, Е.М. Полякова¹, А.В. Афанасьев¹, Д.В. Лабутин¹,
Г.В. Ваганов², В.Е. Юдин²

¹ФГБУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУН «Институт высокомолекулярных соединений РАН», Санкт-Петербург, Россия

Цель. *In vitro* оценка возможности применения фосфомицина для локальной терапии перипротезной инфекции в составе костного цемента на основе полиметилметакрилата.

Материал и методы. Исследован спектр ведущих возбудителей перипротезной инфекции, выделенных у больных в 2013–2014 гг. Определена чувствительность 358 клинических изолятов *S. aureus* и 19 *E. coli* к ванкомицину, фосфомицину и гентамицину. Протестирована длительность антимикробной активности контрольных образцов гентамициносодержащего костного цемента (DEPUY CMW 1 GENTAMICIN) и опытных, содержащих дополнительно (в расчете на 20 г цемента) 1 и 2 г (5 и 10%) ванкомицина, 2 и 4 г (10 и 20%) фосфомицина. Активность исследовали в отношении референтных штаммов (из коллекции ATCC) MSSA, MRSA, *K. pneumoniae* и *E. coli*. Определены предел прочности на изгиб и сжатие, модуль упругости всех тестируемых образцов цемента.

Результаты. Ведущие патогены перипротезной инфекции — представители бактериальных семейств: *Staphylococcaceae* (57,6%) и *Enterobacteriaceae* (10,1%). Среди стафилококков лидировал *S. aureus*, включая 21,8% MRSA, среди представителей *Enterobacteriaceae* — *Klebsiella pneumoniae* (36,1%) и *Escherichia coli* (12,1%). Существенных различий активности ванкомицина, гентамицина и фосфомицина в отношении штаммов MSSA не установлено, в отношении MRSA активность гентамицина

была существенно ниже фосфомицина ($p < 0,01$). Резистентных к ванкомицину изолятов не выявлено. Чувствительными среди *E. coli* к фосфомицину были 100% (МПК ≤ 32 мкг/мл), к гентамицину — 63,2% ($p < 0,05$). Наименьшая продолжительность антимикробной активности установлена у контрольных образцов гентамициносодержащего цемента. Образцы с 5% ванкомицина были активны в течение 2 суток в отношении MRSA и *E. coli*, 3 и 5 суток — в отношении MSSA и *K. pneumoniae* соответственно. Увеличение концентрации ванкомицина в 2 раза не привело к значимому продлению антимикробной активности. Образцы с 10 и 20% фосфомицина подавляли рост MRSA в течение 3 и 5 суток соответственно, MSSA и *K. pneumoniae* — 28 суток, *E. coli* — 17 суток. Существенные изменения в показателях прочности в сравнении с контрольными образцами отмечены при добавлении ванкомицина (10%) и фосфомицина (20%).

Выводы. Фосфомицин характеризуется высокой активностью в отношении ведущих возбудителей перипротезной инфекции. Его добавление в гентамициносодержащий костный цемент существенно увеличивает продолжительность антимикробного действия. Представляется перспективным применение гентамициносодержащего костного цемента с добавлением фосфомицина (10%) для формирования спейсеров при лечении перипротезной инфекции.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, возбудители, фосфомицин, антибиотикосодержащий костный цемент, прочность костного цемента.

Контактный адрес:

Светлана Анатольевна Божкова

Эл. почта: clinpharm-rniito@yandex.ru

Potential for the Use of Fosfomycin in the Topical Treatment of Periprosthetic Joint Infection

S.A. Bozhkova¹, E.M. Polyakova¹, A.V. Afanasiev¹, D.V. Labutin¹, G.V. Vaganov², V.E. Yudin²

¹ Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

Objective. To assess a potential for the use of fosfomycin as a component of polymethyl methacrylate-based bone cement in the topical treatment of periprosthetic infection.

Materials and Methods. The most common pathogens of periprosthetic joint infection isolated during the 2013–2014 were studied. Susceptibility of 358 *S. aureus* and 19 *E. coli* strains to vancomycin, fosfomycin, and gentamicin was determined. Antimicrobial activity duration for the control samples of the gentamicin-containing bone cement (DEPUY CMW 1 GENTAMICIN) and the experimental samples with addition (per 20 g of cement) of 1 g or 2 g of vancomycin (5% or 10%), 2 g or 4 g of fosfomycin (10% or 20%) was investigated. Antimicrobial activity was tested against reference ATCC strains of MSSA, MRSA, *K. pneumoniae* and *E. coli*. Ultimate strength against bending and compression, and coefficient of elasticity were determined for all cement samples tested.

Results. The members of *Staphylococcaceae* (57.6%) and *Enterobacteriaceae* (10.1%) families were the common pathogens of periprosthetic infection. *S. aureus* (including 21.8% of MRSA) was a leading pathogen; *Klebsiella pneumoniae* (36.1%) and *Escherichia coli* (12.1%) were the most predominant pathogens among *Enterobacteriaceae*. No significant differences in anti-MSSA activity between vancomycin, gentamicin and fosfomycin were found. Gentamicin was significantly less active against MRSA than fosfomycin

($p < 0.01$). No vancomycin-resistant *S. aureus* isolates were observed. Susceptibility of *E. coli* isolates to fosfomycin and gentamicin was 100% (MIC ≤ 32 mcg/ml) and 63.2%, respectively ($p < 0.05$). The control samples of the gentamicin-containing bone cement demonstrated the least antimicrobial activity duration. The samples with 5% vancomycin remained active against MRSA and *E. coli* for 2 days and against MSSA and *K. pneumoniae* for 3 days and 5 days, respectively. The 2-fold increase in vancomycin concentration failed to prolong antimicrobial activity substantially. The samples with 10% or 20% fosfomycin were active against MRSA for 3 days and 5 days, respectively, and against MSSA and *K. pneumoniae* for 28 days, and against *E. coli* for 17 days. Significant changes in the bone cement strength measures compared to the control samples were noted when adding vancomycin (10%) and fosfomycin (20%).

Conclusion. Fosfomycin has a high activity against the most common pathogens of periprosthetic joint infection. Its addition to the gentamicin-containing bone cement significantly prolongs antimicrobial activity duration. Administration of gentamicin-containing bone cement with 10% fosfomycin for the spacer formation in the treatment of periprosthetic infection may be considered useful.

Key words: periprosthetic joint infection, pathogens, fosfomycin, antibiotic-containing bone cement, bone cement strength

Введение

Частота развития перипротезной инфекции (ППИ) после первичного эндопротезирования крупных суставов в настоящее время составляет 0,3–3,0% [1–3]. Однако выполнение ревизионных операций повышает данный показатель до 2,6–4,8%, а в случае, если ревизию выполняют по поводу инфекционного процесса, то достичь купирования инфекционного процесса не удается у 23,2–33% пациентов [4, 5]. Хронизация инфекции, развитие остеомиелита, неоднократные saniрующие операции неизменно приводят к формированию обширных дефектов костной ткани.

Общепринятым стандартом лечения ортопедической инфекции при наличии костных дефектов в настоящее время является двухэтапное хирургическое лечение, при котором на первом этапе после санации гнойного очага устанавливают спейсер

из костного цемента (КЦ) на основе полиметилметакрилата (ПММА), содержащий антибиотик (АБ) для купирования инфекционного процесса [6]. Эффективность локального использования АБ в составе КЦ при замещении костных дефектов у пациентов с остеомиелитами и инфекциями, ассоциированными с ортопедическими имплантатами, считается общепризнанной [7].

К настоящему времени накоплены данные о возможности применения для локальной антимикробной терапии в составе КЦ широкого перечня других термостабильных АБ: цефазолина, цефуросима, цефтазидима, цефотаксима, цефтаролина, ципрофлоксацина, клиндамицина, эритромицина, колистина, пиперациллина/тазобактама, азтреонама, тазобактама, линезолида, меропенема, даптомицина, амфотерицина и вориконазола в зависимости от результатов бактериологического исследования

дооперационного аспирата [8]. Таким образом, рациональным выбор АБ для комплексного лечения может быть только при выделении возбудителя инфекции в дооперационном периоде. В реальной клинической практике исследование аспирата часто бывает неинформативным: нет роста или не удается выделить всех возбудителей. Следовательно, при отсутствии предварительных результатов бактериологического исследования локальная и системная антибактериальные терапии должны быть эмпирическими, то есть активными в отношении большинства ведущих возбудителей ортопедической инфекции. Чаще всего в мире в состав КЦ вводят аминогликозиды (гентамицин или тобрамицин) и ванкомицин, как правило, в комбинации, чтобы перекрыть широкий спектр возможных возбудителей.

Применяя АБ в составе КЦ, надо учитывать, что высвобождение малого количества антибактериального препарата не позволяет достичь его эффективных концентраций в зоне оперативного вмешательства, что не препятствует формированию микробных биопленок на цементном спейсере [9] и может приводить к селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Известно, что на элюцию АБ из спейсера существенно влияют вязкость и пористость КЦ [10]. Кроме того, некоторые авторы полагают, что добавление дополнительного АБ к готовому антибиотикосодержащему цементу повышает выход препаратов из спейсера [11, 12]. Предлагаются различные способы, позволяющие увеличить площадь поверхности цементного спейсера, за счет чего, предположительно, может увеличиться элюция АБ [13].

В ситуации нарастающей резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам все большее значение приобретает поиск новых путей применения хорошо известных АБ. Фосфомицин — гидрофильный термостабильный АБ широкого спектра действия, с небольшой молекулярной массой, незначительным связыванием с белками крови и хорошим проникновением в ткани организма. Несмотря на то что фосфомицин известен с 1969 года, он сохранил высокую антимикробную активность против проблемных патогенов, включая метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus* spp. [14] и грамотрицательные бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра [15]. В последние годы фосфомицину уделяется все большее внимание специалистами, занимающимися лечением имплантат-ассоциированной инфекции в ортопедии, в связи с его широким спектром действия, сохраняющейся активностью в отношении ведущих возбудителей инфекций костей и суставов,

а также способностью воздействовать на микробные биопленки [16].

Целью настоящего исследования является *in vitro* оценка возможности применения фосфомицина для локальной терапии ППИ в составе КЦ на основе ПММА.

Материал и методы

Бактериологические исследования. Спектр ведущих возбудителей ППИ определен ретроспективно на основе результатов бактериологического исследования аспиратов, тканевых биоптатов и удаленных ортопедических конструкций пациентов, проходивших лечение в РНИИТО им. Р.Р. Вредена в 2013–2014 гг. Эпидемиологический анализ выполняли с применением программы «Система микробиологического мониторинга «Микроб-2»» (© 1999–2013 МедПроект-3).

В ходе работы ретроспективно при помощи данной системы была проанализирована чувствительность 358 клинических изолятов *S. aureus* (78 MRSA и 280 MSSA) к ванкомицину, гентамицину и фосфомицину. Чувствительность штаммов *S. aureus* к гентамицину и фосфомицину определяли *диско-диффузионным методом* (ДДМ) и использованием дисков (Oxoid, Великобритания). Оценку результатов определения чувствительности к гентамицину проводили согласно Российским клиническим рекомендациям [17] и рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [18], к фосфомицину — согласно критериям Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC) [19]. Чувствительность штаммов *S. aureus* к ванкомицину определяли при помощи E-тестов (Oxoid, Великобритания) [17, 18].

Определение антибиотикочувствительности штаммов *E. coli* ($n=19$), выделенных за указанный период времени и хранящихся в музее лаборатории микробиологии РНИИТО им.Р.Р. Вредена, проводили после размораживания штаммов. Чувствительность штаммов к гентамицину определяли ДДМ согласно Российским клиническим рекомендациям и международным стандартам EUCAST [17, 18]. Чувствительность штаммов *E. coli* к фосфомицину определяли методом последовательных разведений в агаре Мюллера–Хинтон, содержащем 25 мкг/мл глюкозо-6-фосфата, с оценкой пограничных значений *минимальных подавляющих концентраций* (МПК), установленных EUCAST [17, 20, 21].

Для статистического анализа полученных данных был использован Z-критерий стандартного нормального распределения для оценки разно-

Таблица 1. Количество дополнительного АБ на 20 г КЦ, г (%*)

№ группы	Ванкомицин	Фосфомицин
Контроль	–	–
1-я	1 (5)	–
2-я	2 (10)	–
3-я	–	2 (10)
4-я	–	4 (20)

Примечание. * – здесь и далее – доля АБ относительно массы КЦ, вес/вес.

сти между долями для равновеликих выборок. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Все изученные штаммы были выделены в 2013–2014 гг. в стационаре РНИИТО им. Р.Р. Вредена.

Получение образцов КЦ. Контрольные образцы готовили из КЦ DEPUY CMW 1 GENTAMICIN, содержащего 4,22% гентамицина, без внесения дополнительного АБ. Для получения опытных образцов в асептических условиях 20 г сухого вещества смешивали с соответствующим количеством дополнительного АБ (табл. 1). Далее полученную сухую смесь перемешивали с необходимым количеством мономера и формировали образцы необходимой формы. Для определения антимикробной активности готовили пластины размером $2 \times 15 \times 10$ мм. Для определения механических характеристик образцов при изгибе формировали пластины размером $2,8 \times 6 \times 40$ мм, при сжатии – цилиндры диаметром 9,7 мм и высотой 20 мм.

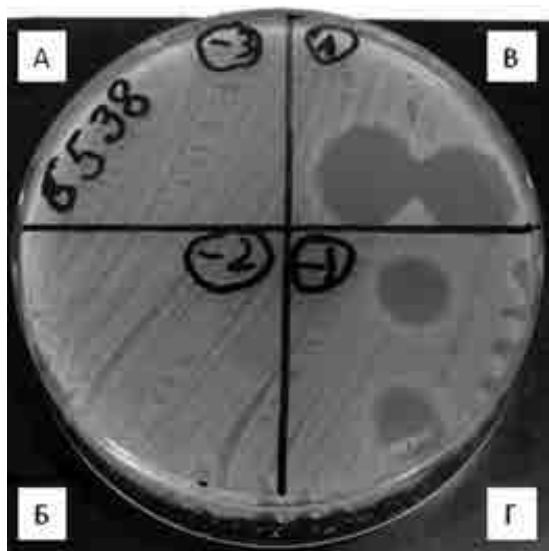


Рис. 1. Интерпретация результатов с учетом зон лизиса. А, Б – отрицательные результаты (–); В, Г – положительные результаты (+)

В каждую группу входило по пять образцов КЦ, существенно не различающихся по массе.

Оценка антимикробной активности образцов. Оценку антимикробной активности проводили в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC6538 (MSSA), *Staphylococcus aureus* ATCC33591 (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* ATCC33495 и *Escherichia coli* ATCC25922. Культуры штаммов приводили к стандартной мутности 0,5 McFarland и использовали для получения бактериального газона на поверхности плотной питательной среды (агар Мюллера–Хинтон, OXOID, Великобритания).

Каждый образец помещали в отдельный стерильный контейнер (бакпечатка, «Медполимер», РФ), содержащий 2 мл инкубационного раствора (0,9% NaCl), и инкубировали в течение суток (37°C , 100 об/мин). На следующие сутки образец переносили в новый контейнер со свежим раствором и продолжали инкубировать в прежних условиях в течение суток. После каждого суток инкубации 10 мкл раствора наносили в дубликатах на газон бактериальной культуры в чашках Петри и далее инкубировали 18 ч при 37°C . Процедуру повторяли в течение 28 суток. Об антимикробной активности исследуемого образца судили по наличию зоны лизиса бактериальной культуры в области нанесения 10 мкл инкубационного раствора (рис. 1).

Оценка механических свойств. Оценивали способность остеозамещающего материала противостоять нагрузкам и действию внешних сил, которую согласно ГОСТу по контролю свойств акрилцементов определяли следующими характеристиками: прочностью при изгибе и сжатии – в мегапаскалях (МПа) и модулем упругости при изгибе – в МПа [22].

Исследование прочностных свойств образцов проводили в лаборатории полимеров и композитов ИВС РАН (Санкт-Петербург) на разрывной маши-

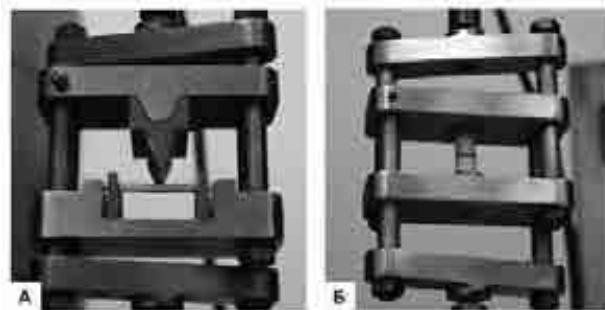


Рис. 2. Измерение прочностных характеристик исследуемых образцов. А – метод трехточечного изгиба, Б – прочность при сжатии

не 1958У-10-1 (Россия) при 20 °С. Прочность при изгибе образцов в виде пластин определяли методом трехточечного изгиба с расстоянием между опорами 30 мм, скорость нагружения образцов составляла 0,5 мм/мин (рис. 2, А). Скорость нагружения цилиндрических образцов при определении их прочности при сжатии (рис. 2, Б) составляла 10 мм/мин. Модуль упругости при изгибе был измерен с помощью метода динамического механического анализа на установке DMA 242 С фирмы NETZSCH (Германия) при трехточечном изгибе плоского образца при частоте 1 Гц и 20 °С. Результаты представляли в виде средних значений (Мср) с доверительными интервалами (ДИ 95%).

Статистическую обработку проводили с помощью программы GraphPad Prism 6.0 (США). Различия между группами оценивали непараметрическими методами с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим тестом множественных сравнений Дана. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Мониторинг основных возбудителей перипротезной инфекции и их чувствительность к ванкомицину, фосфомицину и гентамицину. Согласно данным мониторинга возбудителей ППИ в РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2013–2014 гг. ведущими патогенами были представители двух семейств: *Staphylococcaceae* (57,6%) и *Enterobacteriaceae* (10,1%). Среди стафилококков 59,3% штаммов составили *S. aureus*, из которых 21,8% были MRSA. Среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* значимую роль играли *K. pneumoniae* (36,1%) и *E. coli* (12,1%).

Анализ имеющихся за указанный период данных по чувствительности штаммов *S. aureus* ($n=358$) к АБ показал, что все, включенные в исследование изоляты *S. aureus*, были чувствительны к ванкомицину (МПК ≤ 2 мг/л). К фосфомицину были чувствительны 100% штаммов MSSA и 88,5% штаммов MRSA, к гентамицину – 96,8% штаммов MSSA и 21,9% MRSA.

В ходе работы была проанализирована чувствительность 19 штаммов *E. coli* к гентамицину и фосфомицину. Согласно полученным данным, гентамицин был активен в отношении 63,2%, а фосфомицин – в отношении 100% изолятов *E. coli* (МПК ≤ 32 мг/л).

Полученные нами данные по чувствительности к фосфомицину штаммов *S. aureus* и *E. coli*, а также результаты других исследователей по чувствительности *E. coli* и *K. pneumoniae* [23] свидетельствуют о высокой активности данного АБ в отношении широкого спектра возбудителей, что позволяет сделать предварительный вывод о возможности дальнейшего исследования фосфомицина как альтернативы ванкомицину для дополнительной импрегнации гентамициносодержащего КЦ на основе ПММА.

Продолжительность антимикробной активности. Наименьшая продолжительность антимикробной активности установлена у контрольных образцов *гентамициносодержащего костного цемента* (КЦ-гента) без добавления дополнительного АБ: двое суток в отношении MSSA и грамотрицательных бактерий (*E. coli* и *K. pneumoniae*), одни сутки в отношении MRSA. Образцы, дополнительно содержащие 5% ванкомицина, проявляли антимикробную активность в отношении штаммов MRSA

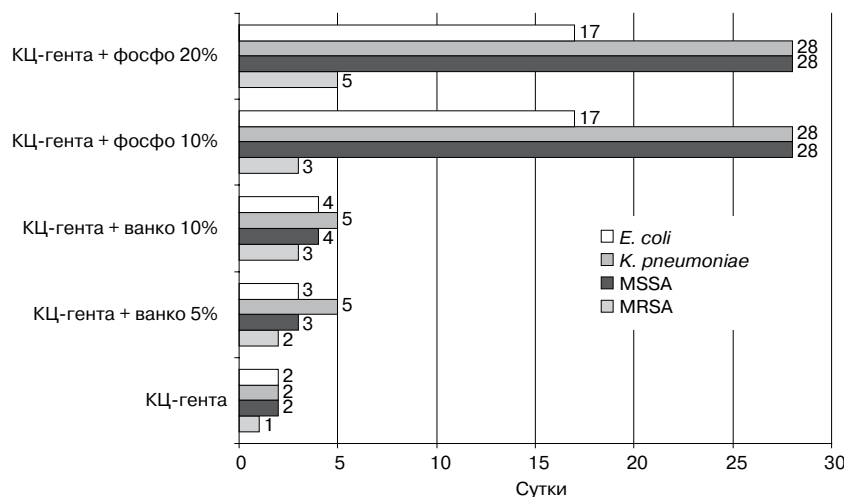


Рис. 3. Продолжительность антимикробного действия образцов КЦ-гента с добавлением ванкомицина (ванко) или фосфомицина (фосфо) в различных концентрациях.

и *E. coli* в течение двух суток, в отношении штаммов MSSA и *K. pneumoniae* – в течение трех и пяти суток соответственно. Увеличение концентрации ванкомицина в 2 раза (10%) приводило к продлению антимикробной активности тестируемых образцов еще на одни сутки в отношении MRSA, MSSA и *E. coli* и не изменяло продолжительность действия на *K. pneumoniae*. Наибольшая продолжительность антимикробной активности установлена при тестировании образцов, содержащих 10 и 20% фосфомицина – 28 суток в отношении MSSA и *K. pneumoniae* и 17 суток в отношении *E. coli*. В то же время

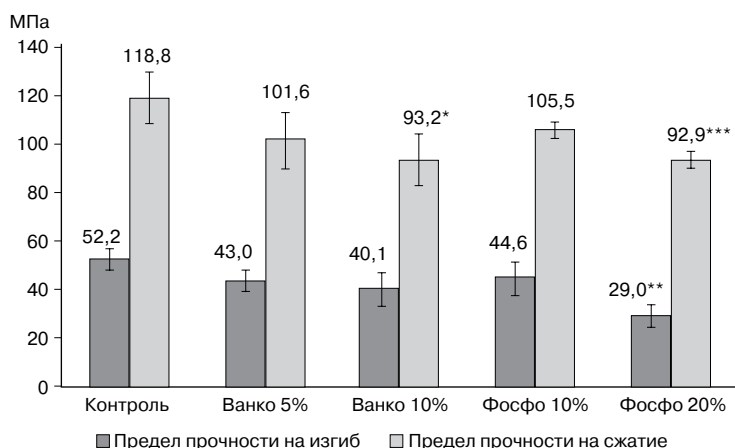


Рис. 4. Результаты измерения прочности при изгибе и сжатии тестируемых образцов КЦ (M_{cp} , ДИ 95%)

* — отличается от контроля при $p < 0,05$, ** — отличается от контроля при $p < 0,01$, *** — отличается от контроля при $p < 0,001$.

в отношении MRSA данные образцы были активны только в течение 3 (10%) и 5 (20%) суток (рис. 3).

Оценка механических свойств костного цемента при импрегнации антибиотиками. Предел прочности образцов снижался при добавлении в КЦ дополнительных АБ вне зависимости от их природы и количества (рис. 4). Для образцов, содержащих 5 и 10% ванкомицина, снижение прочности при изгибе в сравнении с контрольными образцами составило 17,3% ($p > 0,05$) и 20,8% ($p > 0,05$) соответственно. Для образцов, содержащих 10 и 20% фосфомицина — 11,5% ($p > 0,05$) и 42,7% ($p < 0,001$) соответственно. Снижение прочности при сжатии для образцов, содержащих 5 и 10% ванкомицина, в сравнении с контролем составило 18,2% ($p > 0,05$) и 23,5% ($p < 0,05$) соответственно, а для образцов, содержащих 10 и 20% фосфомицина — 14,4% ($p > 0,05$) 24,4% ($p < 0,01$) соответственно.

Модуль упругости E' при изгибе тестируемых образцов КЦ с дополнительными АБ существенно отличался от контроля, независимо от природы и количества добавленного АБ (табл. 2).

Обсуждение результатов

До настоящего времени в составе КЦ при лечении ППИ чаще всего применяют аминогликозиды (гентамицин или тобрамицин) в сочетании с ванкомицином в связи с синергетическим эффектом [24]. Однако ванкомицин характеризуется узким спектром действия, включающим только грамположительные возбудители, а обладающий широким спектром активности гентамицин в современных условиях из-за возрастающей к нему резистентности практически утратил свое значение в лечении имплантат-ассоциированных инфекций, обусловленных метициллинорезистентными стафилококками и клебсиеллой. Ранее нами было показано, что гентамицин проявлял активность только в отношении 32,6 и 11,4% изолятов MRSE и MRSA соответственно, а также и 42,3% штаммов энтеробактерий [25]. В данном исследовании установлено, что чувствительность штаммов MRSA к гентамицину составила только 21,9%, что было значительно ниже чувствительности к фосфомицину — 88,5% ($p < 0,05$). Кроме того, последний, по нашим данным, был активен в отношении 100% изолятов *E. coli*, что согласуется с результатами других исследователей о чувствительности к фосфомицину 100% штаммов *E. coli* и 82,2% штаммов *K. pneumoniae* [23], в то время как аналогичные показатели для гентамицина составили 15,4 и 62,1% соответственно. Таким образом, полученные результаты соответствуют данным научных публикаций о низкой резистентности к фосфомицину стафилококков, энтеробактерий, в том числе и *E. coli*, вызывающей инфекции костей и суставов [15, 23, 26]. Кроме того, известно, что результатом комбинации фосфомицина с гентамицином является синергидный или аддитивный эффекты в отношении *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* [27].

В. Marsi и соавт. (1997) показали, что максимальное количество АБ высвобождается из спей-

Таблица 2. Результаты измерения модуля упругости при изгибе

Образцы	M_{cp} , МПа	Ср. кв. откл.	ДИ 95%	p
Контроль	1590	60	1515–1665	
Ванкомицин 5%	1271	33	1230–1312	>0,05
Ванкомицин 10%	1326	22	1292–1360	>0,05
Фосфомицин 10%	1625	50	1545–1705	>0,05
Фосфомицин 20%	1028	25	989–1067	<0,01

сера в течение первых 24–72 часов после операции [28]. По мнению других авторов, при установке стандартизированных антимикробных спейсеров, импрегнированных гентамицином и ванкомицином, снижения концентраций АБ до субтерапевтических можно ожидать на 17-й послеоперационный день для ванкомицина и 14-й — для гентамицина [29]. Комбинация АБ в спейсере может влиять на высвобождение каждого препарата в отдельности. При растворении одного АБ увеличивается пористость и изменяется поверхность спейсера, что увеличивает элюирование другого антимикробного препарата. Использование комбинации гентамицин+ванкомицин требует более высокой доли последнего, что обусловлено его худшим высвобождением. В исследовании J. Kelm и соавт. (2006), несмотря на четырехкратное превышение исходной концентрации ванкомицина в КЦ в сравнении с гентамицином, относительная доля выхода ванкомицина была значимо ниже [30].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что в модели *in vitro* длительность антимикробного действия КЦ, исходно содержащего 4,22% гентамицина, была крайне непродолжительной: двое суток в отношении MSSA, *K. pneumoniae* и *E. coli*, одни сутки в отношении MRSA. Добавление 5% ванкомицина к гентамициносодержащему цементу продлило антимикробную активность образцов на одни сутки в отношении MSSA, MRSA и на двое суток в отношении *K. pneumoniae*. Продолжительность действия на *E. coli* не изменилась. Двукратное увеличение содержания ванкомицина также не позволило значительно продлить длительность антимикробного действия тестируемых образцов (см. рис. 3). Добавление фосфомицина при замешивании КЦ позволило увеличить длительность антимикробной активности в отношении MSSA и *K. pneumoniae* до четырех недель и *E. coli* — до 17 суток. При этом продолжи-

тельность действия не зависела от концентрации фосфомицина в КЦ. В отношении MRSA увеличение содержания АБ с 10 до 20% показало продление активности с 3 до 5 суток соответственно.

Продолжительность антимикробного действия зависит от выхода АБ из КЦ, что, по нашему мнению, может напрямую зависеть от размера и структуры молекулы АБ. На рис. 5 показаны структурные формулы исследуемых АБ, среди которых наименьший размер имеет молекула фосфомицина.

Некоторое увеличение продолжительности действия на грамотрицательные возбудители при добавлении 10% ванкомицина, по-видимому, обусловлено увеличением элюции гентамицина при изменении структуры цемента при добавлении большего количества дополнительного АБ, что подтверждается установленным снижением прочности при изгибе и сжатии в сравнении с образцами, содержащими 5% данного АБ (см. рис. 4). Согласно межгосударственному стандарту ГОСТ ISO 5833–2011 акрилцементы должны соответствовать ряду требований по остаточной деформации и полимеризации: прочности при изгибе (не менее 50 МПа), модулю упругости при изгибе (не менее 1800 МПа) и прочности при сжатии (не менее 70 МПа). Сравнивая данные, полученные в результате испытания образцов, со значениями ГОСТ, можно сказать о том, что контрольные образцы КЦ удовлетворяют требованиям стандарта (см. рис. 4) в отношении средних значений прочности при изгибе — 52,2 МПа (ДИ 95%, 47,7–56,7) и прочности при сжатии — 118,8 МПа (ДИ 95%, 108,7–128,9), однако модуль упругости при изгибе составил 1590 МПа (ДИ 95%, 1515–1665), что ниже рекомендованного в ГОСТе. Пределы прочности образцов с дополнительными антибактериальными препаратами в составе не соответствовали значениям стандарта по прочности при изгибе и составили для образцов с 5 и 10% ванкомицина — 43 (ДИ 95%, 39,1–46,9)

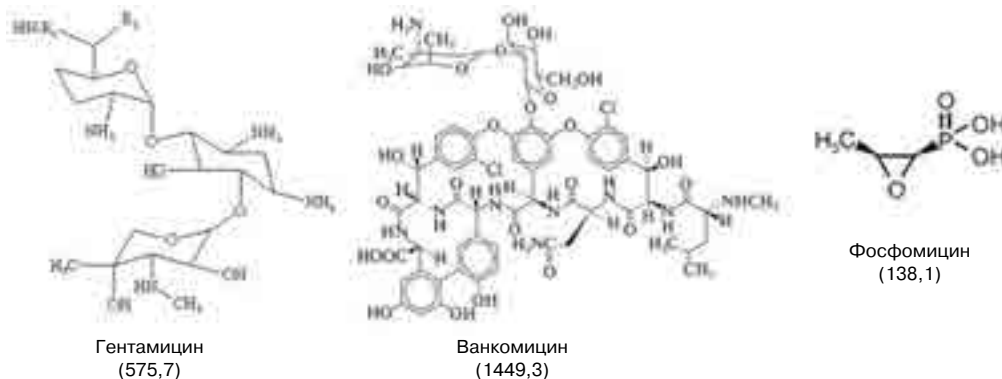


Рис. 5. Химическая структура и молекулярная масса исследуемых антибиотиков.

и 40,1 МПа (ДИ 95%, 32,9–47,3) соответственно; с 10 и 20% фосфомицина – 44,6 (ДИ 95%, 37,5–51,8) и 29 МПа (ДИ 95%, 24,5–33,6) соответственно. Несмотря на достоверное снижение прочности при сжатии образцов, содержащих 10% ванкомицина ($p < 0,05$) и 20% фосфомицина ($p < 0,01$), в сравнении с контролем, все образцы с дополнительными АБ продемонстрировали соответствие стандарту по данному показателю. Модуль упругости при изгибе всех исследованных образцов, включая контрольные, был ниже рекомендованного стандартом, однако среди всех тестируемых образцов максимальное значение данного показателя – 1620 МПа (ДИ 95%, 1545–1705) было получено для КЦ с 10% фосфомицина. Двойное увеличение дозы фосфомицина привело к значительному снижению ($p < 0,01$) модуля упругости в сравнении с контрольными образцами (см. табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют, что прочностные свойства КЦ зависят не только от концентрации, но и от природы добавляемого АБ. Так, образцы с 10% фосфомицина продемонстрировали наибольшую продолжительность антимикробного

действия в отношении протестированных возбудителей, при меньших изменениях прочностных свойств цемента, в сравнении с образцами, содержащими аналогичную концентрацию ванкомицина. Увеличение доли фосфомицина до 20% не позволило значимо увеличить продолжительность антимикробного действия при существенном снижении прочностных свойств КЦ, что делает данную концентрацию бесперспективной для дальнейших исследований.

В результате проведенного исследования установлено, что фосфомицин характеризуется высокой активностью в отношении ведущих возбудителей ППИ, а добавление данного АБ в гентамицинодержатель КЦ существенно увеличивает продолжительность его антимикробного действия в сравнении с ванкомицином в отношении большинства протестированных микроорганизмов. Таким образом, представляется перспективным применение гентамицинодержателя КЦ с добавлением 10% фосфомицина для формирования спейсеров при лечении ППИ.

Литература

1. Barrett L., Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(1):25-7.
2. Bauer T.W., Parvizi J., Kobayashi N., Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(4):869-82.
3. Phillips J.E., Crane T.P., Noy M., et al. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88:943-8.
4. Jafari S.M., Coyle C., Mortazavi S.M., Sharkey P.F., Parvizi J. Revision hip arthroplasty: infection is the most common cause of failure. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(8):2046-51.
5. Lie S.A., Engesaeter L.B., Havelin L.I., Gjessing H.K., Vollset S.E. Dependency issues in survival analyses of 55,782 primary hip replacements from 47,355 patients. *Stat Med* 2004; (23):3227-40.
6. Божкова С.А., Новокшенова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России* 2015; 3(77):92-107.
7. Langlais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85:637-40.
8. Тихилов Р.М. Материалы международной согласительной конференции по перипротезной инфекции. СПб; 2013. 355 с.
9. Tunney M.M., Dunne N., Einarsson G., et al. Biofilm formation by bacteria isolated from retrieved failed prosthetic hip implants in an *in vitro* model of hip arthroplasty antibiotic prophylaxis. *J Orthopaedic Research* 2007; 25(1):2-10.
10. Meyer J, Piller G, Spiegel CA, Hetzel S, Squire M. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93(22):2049-56.
11. Ensing G.T., van Horn J.R., van der Mei H.C., Busscher H.J., Neut D. Copal bone cement is more effective in preventing biofilm formation than palacos R-G. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:1492-8.
12. Zilberman M., Elsner J.J. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *J Controlled Release* 2008; (130):202-5.
13. Кильметов Т.А., Ахтямов И.Ф., Гильмутдинов И.Ш., и соавт. Локальная антибиотикотерапия при инфекции области эндопротеза сустава. *Казанский медицинский журнал* 2014; 3(95):406-10.
14. Falagas M.E., Roussos N., Gkegkes I.G., Rafailidis P.I., Karageorgopoulos D.E. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18:921-44.
15. Falagas M.E., Kanellopoulou M.D., Karageorgopoulos D.E., et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram-negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:439-43.

16. Michalopoulos A.S., Livaditis I.G., Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *IJID* 2011; 15:732-9.
17. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Версия-2015-02. Доступно по ссылке: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015-project.pdf>
18. EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 5.0 (2015). Available at URL: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf
19. Standing Committee on Susceptibility Testing. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Version 14.0, 05-01-2015. Available at URL: <http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2012/02/BSAC-Susceptibility-testing-version-14.pdf>
20. Wiegand I., Hilpert K., Hancock R.E. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat Protoc* 2008; 3(2):163-75.
21. Andrews J.M. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(S1):5-16
22. Имплантаты для хирургии. Акрилцементы. ГОСТ ISO 5833-201. М.: Стандартинфо; 2013. 15 с.
23. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. и исследовательская группа «МАРАФОН» - Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2014; 16(4):254-65.
24. Duffy R.K., Shafritz A.B. Bone Cement. *J Hand Surg Am* 2011; 36(6):1086-8.
25. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии. *Травматология и ортопедия России* 2013; 4(75):5-15.
26. Sahuquillo-Arce J.M., Selva M., Perpiñán H., et al. Antimicrobial resistance in more than 100,000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender, and location. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(3):1222-8.
27. Gobernado M., Fosfomicina. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16(1):15-40.
28. Masri B.A., Duncan C.P., Beauchamp C.P., Engh G.A., Rorabeck C.H. The modified two staged exchange arthroplasty in the treatment of infected total knee replacement: the prostalac system and other articulated spacers. *Revision Total Knee Arthroplasty* 1997; (13):394-424.
29. Minelli E., Benini A., Magnan B., Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(2):329-34.
30. Kelm J., Regitz T., Schmitt E., Jung W., Anagnostakos K. *In vivo* and *in vitro* studies of antibiotic release from and bacterial growth inhibition by antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate hip spacers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1):332-5.

Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии

И.В. Андреева, О.У. Стецюк

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Микроорганизмы *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5 являются широко изученными штаммами пробиотиков. В данном обзоре представлены сведения об эффективности использования штаммов BB-12 и LA-5 и их комбинации при различных гастроэнтерологических состояниях: при лечении диареи, профилактике антибиотик-ассоциированной диареи, адъювантной терапии заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, лечении функциональных запоров и нормализации

функции кишечника, а также о влиянии BB-12 и LA-5 на функционирование иммунной системы (снижение частоты инфекций дыхательных путей у детей, профилактика развития и лечение атопических заболеваний). Особое внимание уделено вопросам безопасности применения пробиотиков, в том числе у уязвимых категорий пациентов.

Ключевые слова: пробиотики, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

Efficacy and Safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium lactis* BB-12 Combination in Gastroenterology, Pediatrics and Allergology

I.V. Andreeva, O.U. Stetsiuk

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Bifidobacterium lactis BB-12 and *Lactobacillus acidophilus* LA-5 are the well-known probiotic strains. This review presents data on efficacy of the administration of BB-12 and LA-5 strains in several GI tract disorders: treatment of diarrhea, prevention of antibiotic-associated diarrhea, adjuvant therapy of *Helicobacter pylori*-associated diseases, treatment of functional constipation, and normalization of bowel function. The data on multiple

effects of BB-12 and LA-5 strains on immune system function (decrease in rate of respiratory tract infections in children, prevention and treatment of atopic diseases) are also described. A focus on safety of probiotic administration, including the use in vulnerable patient populations, is made.

Key words: probiotic, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Введение

Организм человека состоит из более чем 10 трл клеток. В то же время количество бактерий, населяющих организм человека, превышает это количество в 10 раз [1]. В связи с этим вполне естественно, что микроорганизмы играют важнейшую роль в поддержании нормального функционирования макроорганизма. Наибольшее количество бактерий (>50% от общего числа) живет в кишечнике человека, в связи с чем значительное число научных исследований посвящено изучению именно кишечной микробиоты. Было установлено, что кишечник населяет множество «полезных» бактерий, которые выполняют целый ряд важных для макроорганизма функций: препятствуют избыточному размножению патогенных бактерий, участвуют в синтезе витаминов и аминокислот, поддерживают работу иммунной системы и т. д. [1].

В течение последних нескольких лет было проведено большое количество исследований, продемонстрировавших, что определенные живые микроорганизмы (пробиотики), введенные в организм человека извне в адекватных количествах, могут оказывать благоприятный эффект на здоровье [2]. Исходя из приведенного выше определения, пробиотик должен соответствовать, по меньшей мере, трем критериям: во-первых, микроорганизмы во время приема внутрь должны быть живыми; во-вторых, микроорганизмы должны поступать в организм в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать полезный эффект (как правило, не менее 10^8 – 10^9 КОЕ в сутки) [3]; в-третьих, микроорганизмы должны приносить пользу макроорганизму [1].

На сегодняшний день пробиотики широко используются во всем мире, при этом некоторые из них зарегистрированы в качестве официальных лекарственных средств, другие используются в качестве биологически активных добавок (БАД) к пище или функциональных пищевых продуктов (как правило, йогуртов с пробиотиками). Популярность пробиотиков можно объяснить их высокой эффективностью в лечении и профилактике целого ряда как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний, хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности, удобством использования и приемлемой стоимостью [2, 4, 5].

Подавляющее большинство пробиотиков — это бифидобактерии и лактобактерии, которые являются наиболее типичными представителями нормальной микрофлоры человека. Следует отметить, что род лактобактерий довольно многочисленный и насчитывает 56 видов, а род бифидобактерий

включает в себя 32 вида [6]. Основными положительными эффектами пробиотиков являются: повышение противoinфекционной защиты организма за счет антагонизма с патогенными бактериями и формирования защитной пленки на поверхности слизистой оболочки кишечника; иммуномодуляция; улучшение метаболических и синтетических процессов (например, усиливается синтез витаминов группы В, К и С, а также незаменимых аминокислот); улучшение барьерных свойств слизистой оболочки кишечника и дезинтоксикационные эффекты (нейтрализация экзогенных и эндогенных токсинов) [7, 8].

Следует особо подчеркнуть, что пробиотики, даже относящиеся к одному роду, по-разному влияют на организм человека. В связи с этим нельзя переносить полезные свойства какого-либо штамма на других представителей этого рода микроорганизмов, т. е. полезные эффекты пробиотиков являются штаммоспецифичными [9]. В таблице 1 представлены основные эффекты штаммов пробиотиков, применявшихся в монокультуре, полезность которых была доказана в рамках клинических исследований.

Среди столь значительного количества штаммов пробиотических микроорганизмов, эффективность которых для профилактики и лечения самых различных заболеваний доказана в клинических исследованиях, особо следует отметить *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5. Эти два штамма, несмотря на серьезную доказательную базу, подтверждающую их полезность, в Российской Федерации являются несколько недооцененными.

B. lactis является представителем вида *Bifidobacterium animalis*, который входит в состав рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*). Полное название подвида *B. lactis* — *Bifidobacterium animalis lactis*. *B. lactis* содержится в естественной биопленке кишечника здоровых людей и обеспечивает колонизационную резистентность (т. е. устойчивость к колонизации кишечника патогенными микроорганизмами) [10]. Наиболее известным пробиотическим штаммом является *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 ATCC 25527 (входит в состав многих продуктов питания и лекарственных препаратов). Впервые штамм BB-12 был использован компанией Chr.Hansen для приготовления пробиотических молочных продуктов питания [1]. В настоящее время, благодаря хорошей способности вызывать ферментацию молочных продуктов, устойчивости к воздействию кислорода, желчи и кислоты, отсутствию влияния на органолептические свойства продуктов, штамм BB-12 стал одним из наиболее востребованных в производстве пробиотических продуктов питания [1, 11].

Таблица 1. Положительные эффекты пробиотиков на организм человека [9]

Штамм пробиотика	Эффективность при различных патологических состояниях
<i>L. rhamnosus</i> GG	Усиление иммунного ответа, профилактика и лечение инфекций дыхательных путей у детей, профилактика и лечение инфекционной диареи у детей, профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, профилактика возникновения атопического дерматита у детей, улучшение эрадикации <i>H.pylori</i>
<i>L. reuteri</i> SD2112	Усиление иммунного ответа, профилактика инфекций дыхательных путей у взрослых, лечение ротавирусной диареи
<i>L. casei</i> DN-114001	Усиление иммунного ответа, лечение диареи
<i>L. acidophilus</i> LA-5	Снижение непереносимости лактозы, уменьшение выраженности синдрома избыточного бактериального роста, профилактика и лечение инфекций дыхательных путей у взрослых и детей, профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, лечение диареи у детей, улучшение эрадикации <i>H.pylori</i> , влияние на липидный профиль
<i>L. plantarum</i> 299V	Применение при синдроме раздраженного кишечника, участие в восстановительном периоде после хирургических вмешательств
<i>L. casei</i> Shirota YIT9029	Профилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря, усиление иммунного ответа
<i>L. salivarius</i> UCC118	Применение при воспалительных заболеваниях кишечника
<i>B. lactis</i> BB-12	Профилактика инфекций дыхательных путей у детей, профилактика и лечение инфекционной диареи и желудочно-кишечных расстройств у детей, профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, влияние на липидный профиль
<i>B. infantis</i> 35624	Применение при синдроме раздраженного кишечника
<i>B. longum</i> BB536	Лечение атопической экземы, улучшение эрадикации <i>H.pylori</i> , лечение неспецифического язвенного колита
<i>B. lactis</i> HN019 (DR10)	Усиление иммунного ответа, особенно у пожилых
<i>B. animalis</i> DN173–010	Нормализация времени прохождения пищи по кишечнику
<i>L. johnsonii</i> La1 (Lj1)	Улучшение эрадикации <i>H.pylori</i> , усиление иммунного ответа
<i>S. boulardii</i>	Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, лечение диареи у детей и взрослых
<i>S. thermophilus</i> (большинство штаммов)	Снижение непереносимости лактозы

Одной из особенностей *B. lactis* является его способность ингибировать активность различных патогенных микроорганизмов. В исследовании F. Martins и соавт. (2009 г.) *in vitro* изучалась способность четырех различных пробиотических микроорганизмов, включая BB-12, проявлять антагонизм в отношении следующих патогенов: *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* тип A, *Escherichia coli* ATCC4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium*, *S. enterica* серовар *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans* [12]. Было установлено, что BB-12, наряду с еще одним пробиотическим штаммом, обладали наиболее выраженным антагонизмом в отношении протестированных микроорганизмов, при этом в большинстве случаев зона ингибирования роста патогенов (за исключением *Shigella flexneri*) у BB-12 была больше, чем у других протестированных пробиотиков [12].

В другом исследовании *in vitro* изучалась способность пробиотиков замещать и ингибировать патогены (*Bacteroides vulgatus*, *Clostridium histolyticum*, *C. difficile*, *E. coli* K2, *Enterobacter aerogenes*, *L. monocytogenes*, *S. enterica* серовар *Typhimurium* и *Staphylococcus aureus*) в иммобилизированной человеческой слизи [13]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что BB-12 способен хорошо удерживаться в человеческой слизи и ингибировать все патогены, за исключением *E. coli*. В наибольшей степени BB-12 способен замещать *C. difficile*, *B. vulgatus*, *E. aerogenes*, *L. monocytogenes*, менее выраженным эффектом BB-12 обладал в отношении *C. histolyticum*, *S. enterica* и *S. aureus* [13].

Лактобактерии — это грамположительные факультативно анаэробные или микроаэрофильные неспорообразующие палочки, относящиеся к роду *Lactobacillus* семейства *Lactobacillaceae* [6]. В норме лактобактерии присутствуют в желудочно-кишеч-

ном тракте, ротовой полости и влагалище человека и животных. Одним из достаточно хорошо изученных штаммов лактобактерий является *L. acidophilus* LA-5. В процессе своей жизнедеятельности *L. acidophilus* ферментирует глюкозу с образованием молочной и уксусной кислот и перекиси водорода, что способствует подавлению роста и размножения болезнетворных микроорганизмов [14]. Благодаря образованию кислот *L. acidophilus* LA-5 играет важную роль в поддержании pH кишечника, препятствуя тем самым размножению гнилостной микрофлоры. Наряду с этим, *L. acidophilus* LA-5 продуцирует бактериоцин СН5, который характеризуется не только широким антибактериальным спектром, но и проявляет активность в отношении некоторых дрожжевых грибов [15].

В исследовании M.V. Tejada-Simon и соавт. мышей в течение 3 недель кормили йогуртом, обогащенным LA-5 и BB-12, или йогуртом без пробиотиков и двукратно иммунизировали холерным токсином (разовая доза 10 мкг внутрь) [16]. Оказалось, что у мышей, получавших пробиотики, в крови и фекалиях были обнаружены более высокие титры холерных токсин-специфических антител по сравнению с группой животных, получавших плацебо [16].

В России с 2012 г. зарегистрирован комплексный пробиотик Линекс® Форте (компания SANDOZ, d. d.), являющийся лекарственным средством и содержащий штаммы — типичные представители нормальной микрофлоры кишечника человека — *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). Данное сочетание лакто- и бифидобактерий является целесообразным и обоснованным с научной точки зрения. Во-первых, адгезия BB-12 к слизистой оболочке кишечника возрастает более чем в 2 раза в присутствии лактобактерий [17, 18]. Кроме того, именно комбинация лактобактерий и бифидобактерий наиболее эффективно способствует снижению адгезии патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника по сравнению с использованием отдельных штаммов пробиотиков [19]. Во-вторых, совместное применение *L. acidophilus* и BB-12 повышает продукцию противовоспалительного цитокина *интерлейкина-10* (IL-10), что способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [20]. В-третьих, штаммам *B. lactis* и *L. acidophilus* посвящено большое количество публикаций (более 400) в научной медицинской литературе, при этом более 200 из них отражают результаты клинических исследований [1]. Следует отметить, что эффективность и безопасность данных пробиотических штаммов изучалась

у пациентов разных возрастных групп — от недоношенных новорожденных до лиц пожилого возраста. Линекс® Форте разрешен для применения у детей с рождения и у взрослых пациентов для профилактики и лечения различных типов дисбиоза кишечника, в том числе и связанного с антибактериальной терапией.

Регулирование функции кишечника

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что пробиотики способны улучшать функционирование кишечника, влияя на активность перистальтики и консистенцию стула.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 209 пожилых пациентов, находившихся в доме престарелых, изучалось влияние ферментированного овсяного напитка, обогащенного BB-12 или двумя штаммами *B. longum* (1×10^9 КОЕ/сутки), на функцию кишечника [21]. Длительность приема напитка составляла от 1 до 7 месяцев. Оказалось, что в группе пациентов, получавших напиток с BB-12, нормальный стул был в течение большего количества дней, чем у тех, кто получал плацебо (26,9% vs 20%). Наряду с этим, на 112% увеличилось количество пациентов, у которых нормальный стул наблюдался в течение 30% времени наблюдения [21].

Исследования с участием здоровых добровольцев позволили установить, что BB-12 способствует увеличению частоты стула и делает его более мягким. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании молодые здоровые женщины получали в течение двух недель ферментированное молоко, обогащенное BB-12 в дозе 1×10^9 КОЕ/сутки [22]. Было выявлено, что средняя частота стула у участников исследования, получавших BB-12, составляла 8,8 раз в течение 14 дней, а в группе плацебо величина данного показателя составляла 8 раз [22].

Еще в одном исследовании с аналогичным дизайном принимали участие 35 молодых женщин, получавших в течение двух недель BB-12 в дозировке 4×10^9 КОЕ/сутки [23]. Было установлено, что у женщин, склонных к запору, назначение BB-12 позволило во время его приема статистически достоверно увеличить среднюю частоту стула с 4,3 до 7,5 раз за две недели, в группе плацебо аналогичный показатель увеличился до 6,3 раз за две недели ($p < 0,01$) [23].

Влияние BB-12 на частоту дефекаций и чувство абдоминального дискомфорта изучалось в крупномасштабном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 1248 взрослых

пациентов, результаты которого были опубликованы в 2015 г. [24]. Пациенты первой группы получали капсулы с пробиотиком BB-12 в дозировке 1×10^9 КОЕ/сутки; второй группе были назначены капсулы с BB-12 в дозировке 10×10^9 КОЕ/сутки; пациенты третьей группы получали капсулы с плацебо. Длительность лечения составляла 4 недели. *Отношение шансов* (ОШ) увеличения частоты дефекаций на $\geq 50\%$ по сравнению с показателем до начала лечения среди получавших пробиотик составило 1,31, при этом доза пробиотика не оказывала влияния на частоту дефекации. В ходе работы было установлено значимое влияние изучаемого лечения на среднее количество дефекаций ($p=0,0065$), при этом частота дефекаций была статистически достоверно выше в группах применения пробиотиков в целом на протяжении 4 недель лечения. Было также установлено отсутствие различий между группами по влиянию на чувство абдоминального дискомфорта, что свидетельствует о хорошем профиле переносимости пробиотика BB-12 [24].

Кишечные колики — это довольно частая проблема, встречающаяся у детей раннего возраста. В течение первых трех месяцев жизни частота их возникновения у детей особенно высока и может достигать 30% [25]. В некоторых клинических исследованиях было показано, что воздействие на кишечную микробиоту путем добавления пробиотиков может уменьшать частоту и выраженность кишечных колик у детей. Так, в проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 118 здоровых детей в возрасте от 3 до 24 месяцев было установлено, что длительное (в течение более чем 200 дней) применение штаммов *B. lactis* BB-12 и *S. thermophilus* в составе молочной смеси обеспечивает статистически достоверное ($p < 0,001$) уменьшение числа эпизодов кишечной колики или симптомов раздражительности у детей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольной группой, а также снижает частоту назначения антибиотиков на фоне использования пробиотиков ($p < 0,001$). Данное исследование продемонстрировало также хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности пробиотических штаммов при длительном применении [26].

Таким образом, приведенные данные демонстрируют положительное влияние BB-12 на функцию кишечника у субъектов, относящихся к различным возрастным группам.

Профилактика и лечение диареи у детей

Диарея является одной из ведущих причин детской заболеваемости. В связи с этим профилактика и лечение диареи у детей являются важными зада-

чами современной медицины. Одним из подходов к решению данной проблемы является применение пробиотиков.

Целью многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было изучить эффективность молочной смеси, обогащенной BB-12, для профилактики острой диареи у 90 здоровых детей в возрасте до 8 месяцев, находящихся в учреждениях круглосуточного ухода или в патронажных семьях [27]. На фоне приема смеси с BB-12 была выявлена тенденция к уменьшению заболеваемости диареей (28,3% vs 38,7% в группе плацебо). Кроме того, у детей, получавших бифидобактерии, в случае возникновения диареи ее продолжительность была меньше, чем в группе плацебо ($5,1 \pm 3,3$ дней vs $7 \pm 5,5$ дней) [27].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность *Bifidobacterium* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* для профилактики диареи у детей, госпитализированных в стационар [26]. Частота развития диареи у детей, получавших пробиотики, составляла 7%, в то время как в группе получавших плацебо — 31%.

Таким образом, применение пробиотиков позволяет более чем в 4 раза уменьшить частоту развития диареи у детей [28].

Антибиотик-ассоциированная диарея

Антимикробная терапия может сопровождаться целым рядом нежелательных лекарственных реакций, из которых *антибиотик-ассоциированная диарея* (ААД) является одной из наиболее распространенных. Как правило, антибиотики широкого спектра действия приводят к нарушению состава кишечной микробиоты, что, в свою очередь, проявляется диареей. В настоящее время доказано, что пробиотики, назначаемые одновременно с антибактериальной терапией, способны уменьшить частоту развития ААД [1].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 343 пациентов изучалась эффективность комбинации пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 для профилактики ААД у взрослых пациентов [29]. Длительность курса антибиотикотерапии составляла 7 дней, при этом пробиотики назначались в течение 7–14 дней одновременно с приемом антибиотика и 7 дней после окончания курса антибиотикотерапии. Оказалось, что в группе пациентов, получавших пробиотики, частота ААД составляла 10,8%, в группе плацебо — 15,6% ($p=0,19$). Следует отметить, что пробиотики позволяли уменьшить продолжительность диареи в 2 раза по сравнению с плацебо (2,3 дня vs 4,6 дней; $p=0,01$). Помимо дли-

тельности диареи пробиотики оказывали влияние и на ее тяжесть. Так, было установлено, что у пациентов, получавших пробиотики, доля случаев тяжелой диареи составляла 31,6%, в то время как у пациентов, получавших плацебо, в 96% случаев диарея была расценена как тяжелая ($p < 0,001$) [29]. Таким образом, комбинация пробиотиков LA-5 и BB-12 по сравнению с плацебо достоверно уменьшает риск возникновения ААД, а в случае ее развития способствует сокращению продолжительности и уменьшению тяжести заболевания.

Высокая эффективность пробиотиков для профилактики ААД у детей была показана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2015 г. [30]. Дети в возрасте от 1 до 12 лет одновременно с антибиотиками получали 2 раза в день по 100 г йогурта, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG (средняя доза $5,2 \times 10^9$ КОЕ/сутки), *Bifidobacterium lactis* BB-12 (средняя доза $5,9 \times 10^9$ КОЕ/сутки) и *L. acidophilus* LA-5 (средняя доза $8,3 \times 10^9$ КОЕ/сутки), или йогурт без пробиотиков (плацебо). Назначение пробиотиков позволило значительно уменьшить частоту развития диареи. Так, в группе плацебо частота диареи составляла 75%, а в группе детей, получавших пробиотики, 3% ($p < 0,001$) [30]. Наряду с этим, частота развития *нежелательных явлений* (НЯ) у получавших пробиотики детей составляла 8,8% (по одному случаю головной боли, боли в животе и рвоты), а у пациентов в группе плацебо — 30,6% (6 случаев боли в животе, 4 случая потери аппетита и 1 случай тошноты) [30].

Аналогичные данные были получены в плацебо-контролируемом исследовании С. Wenus и соавт., в котором госпитализированные взрослые пациенты в течение 14 дней получали молочный напиток, обогащенный *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 [29]. Оказалось, что ААД была зарегистрирована у 5,9% пациентов, получавших пробиотики, а у пациентов, получавших плацебо, диарея отмечалась в 27,6% случаев ($p = 0,035$) [31].

В ряде клинических исследований была доказана польза пробиотиков при проведении эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 88 пациентов, инфицированных *H. pylori*, изучался эффект ферментированного молока с добавлением *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 на частоту развития нежелательных лекарственных реакций (в частности, диареи) при проведении эрадикационной терапии [32]. На фоне приема пробиотиков

у пациентов было отмечено сокращение длительности диареи (4 дня) по сравнению с пастеризованным ферментированным молоком (10 дней) и молоком с добавлением молочной кислоты (10 дней) ($p < 0,05$) [32].

Еще в одном рандомизированном исследовании принимали участие 160 пациентов с симптомами диспепсии, у которых при эндоскопическом исследовании желудка был выявлен *H. pylori* [33]. Для эрадикации *H. pylori* пациентам на 7 дней назначалась тройная эрадикационная терапия, при этом половина пациентов дополнительно получала йогурт, содержащий *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5, вторая половина участников исследования получала только эрадикационную терапию. Следует отметить, что длительность назначения пробиотиков составляла 5 недель (1 неделю одновременно с эрадикационной терапией, затем 4 недели после ее окончания). Полный курс лечения завершили 67,5% пациентов, которые получали пробиотики, и 43,8% пациентов, получавшие только эрадикационную терапию ($p < 0,05$). Как оказалось, добавление пробиотиков к тройной эрадикационной терапии сопровождалось достоверно более высокой частотой эрадикации *H. pylori* (91,3% vs 78%, $p = 0,045$). Наряду с этим у пациентов, не получавших пробиотики, частота НЯ была достоверно выше, чем среди получавших йогурт с *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 (66,3% vs 18,8%, $p < 0,05$) [33]. Таким образом, комбинация пробиотиков BB-12 и LA-5 позволяет повысить эффективность и улучшить переносимость тройной эрадикационной терапии *H. pylori*.

Резюмируя вышеизложенные данные, можно сделать вывод о том, что комбинация пробиотиков *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 достоверно снижает частоту развития ААД, уменьшает ее тяжесть и длительность, а также повышает эффективность эрадикации *H. pylori*, при этом нивелируя побочные эффекты эрадикационной терапии.

Инфекции дыхательных путей

Пробиотики за счет влияния на иммунную систему способны повышать сопротивляемость организма инфекционным заболеваниям и уменьшать выраженность симптомов и/или длительность инфекционного заболевания [1].

Так, в исследовании Т.Т. Smith и соавт. изучалось влияние комбинации пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 на продолжительность простуды, тяжесть заболевания и влияние симптомов на повседневную жизнь студентов колледжа [34]. Участники исследования ($n = 231$) случайным образом были разделены на две груп-

пы: студенты первой группы ($n=114$) в течение 12 недель получали *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 в дозировке по 1×10^9 КОЕ/сутки; студенты второй группы ($n=117$) получали плацебо. Настоящее исследование позволило установить, что средняя продолжительность простуды в группе пробиотиков была на два дня меньше, чем в группе плацебо. Наряду с этим, у тех студентов, которые получали пробиотики, заболевание протекало в менее тяжелой форме (средняя сумма баллов была на 34% ниже при оценке по шкале выраженности симптомов инфекции верхних дыхательных путей), по сравнению с теми, кто получал плацебо ($p=0,001$) [34].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 109 здоровых детей в возрасте одного месяца изучалась эффективность *B. lactis* BB-12 в дозировке 10 млрд КОЕ в сутки для предотвращения респираторных инфекций [35]. Длительность применения пробиотика составляла 7 месяцев. Оказалось, что назначение BB-12 сопровождалось меньшей частотой развития респираторных инфекций: 64% vs 94% в группе плацебо; *отношение рисков* (ОР) 0,69, 95% *доверительный интервал* (ДИ) 0,53–0,89, $p=0,014$. Однако следует отметить, что назначение пробиотиков не влияло на частоту развития *острого среднего отита* (ОСО) и потребность в назначении антибиотиков [35].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено уменьшение частоты инфекций у детей, находящихся на искусственном вскармливании [36]. Детям в возрасте двух месяцев в течение 10 месяцев давали смесь, обогащенную пробиотиками *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12, или плацебо. В течение первых 7 месяцев жизни 22% детей, получавших пробиотики, и 50% детей, получавших плацебо, перенесли ОСО (ОР 0,44, 95% ДИ 0,21–0,9; $p=0,014$), при этом частота назначения антибиотиков у детей, получавших пробиотики, была в 2 раза ниже по сравнению с плацебо (31% vs 60%, $p=0,015$). Следует отметить, что в течение первого года жизни у 28% детей, которые получали пробиотики, наблюдались рецидивирующие респираторные инфекции, в то же время в группе плацебо величина данного показателя достигала 55% (ОР 0,51, 95% ДИ 0,27–0,95; $p=0,022$). Результаты этого исследования свидетельствуют об эффективности комбинации пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 для предотвращения ОСО и рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей и о её положительном влиянии на частоту назначения антибиотиков [36].

Профилактика и лечение атопических заболеваний

На сегодняшний день в качестве одной из возможных причин возникновения атопических заболеваний рассматриваются качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры. Это предположение подтверждается результатами ряда исследований, согласно которым у лиц, страдающих атопическими заболеваниями, обнаруживается повышенное содержание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий в стуле [37, 38].

В настоящее время опубликованы результаты клинических исследований, посвященных оценке профилактического и лечебного эффекта бифидо- и лактобактерий при атопических заболеваниях. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 62 пары (матери и дети с высоким риском возникновения атопии). Во время беременности и кормления грудью женщины получали пробиотики (*L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12) [39]. Было показано, что назначение пробиотиков значительно снижало риск возникновения у ребенка атопической экземы в течение первых двух лет жизни по сравнению с плацебо (15% vs 47% соответственно; ОР 0,32, $p=0,0098$). Необходимо отметить тот факт, что наиболее выраженный эффект от применения пробиотиков у матерей отмечался у детей с повышенным уровнем IgE в пуповинной крови [39].

В рамках другого исследования с аналогичным дизайном 27 детей (средний возраст 4,6 мес) с атопической экземой, находившихся на грудном вскармливании, перевели на искусственное вскармливание молочной смесью с добавлением одного из двух штаммов пробиотиков: *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 и *B. lactis* BB-12 или без пробиотика [40]. Длительность назначения пробиотиков составляла 6 месяцев. Основными оцениваемыми критериями были распространенность, тяжесть и субъективные симптомы атопической экземы (зуд и нарушение сна), оцениваемые с помощью шкалы SCORAD. До начала лечения оценка по шкале SCORAD составляла 16 баллов. Спустя два месяца балльная оценка тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD уменьшилась в обеих лечебных группах по сравнению с контрольной группой ($p=0,002$): так, в группе детей, получавших смесь, обогащенную *B. lactis* BB-12, сумма баллов уменьшилась до 0, а в группе *L. rhamnosus* GG — до 1 балла, по сравнению с 13,4 баллами в контрольной группе [40].

Учитывая доказанную эффективность пробиотиков в профилактике атопических заболеваний,

их прием рекомендован Американской академией дерматологии (American Academy of Dermatology — AAD) женщинам во время беременности и кормления грудью в случае, если имеются факторы риска развития атопии у их ребенка [41]. Российским обществом дерматовенерологов и косметологов рекомендовано назначение пробиотиков дополнительно к основному питанию матерей с отягощенным аллергологическим анамнезом в последние недели беременности и/или новорожденным с риском развития атопии в течение первых месяцев жизни, а также детям с атопическим дерматитом [42].

Лечение дислипидемии

Известно, что повышенное содержание холестерина и *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП) в крови является значимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся одной из ведущих причин смертности в мире [43]. Следует отметить, что снижение уровня холестерина плазмы крови на 1% сопровождается уменьшением риска развития ишемической болезни сердца на 2–3% [44].

Одним из подходов к снижению уровня холестерина в плазме крови является назначение пробиотиков, содержащих лакто- или бифидобактерии. Возможными механизмами гиполипидемического эффекта пробиотиков являются бактериальная ассимиляция в кишечнике и деконъюгация солей желчных кислот [45]. Наряду с этим было установлено, что короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые лактобактериями, способны ингибировать синтез холестерина в печени и его транспорт в плазму крови [46].

Эффективность пробиотиков, проявляющаяся в снижении уровня холестерина, была подтверждена в ряде клинических исследований. Так, в работе L.V. Topucci и соавт. у пациентов с сахарным диабетом II типа изучалось влияние комбинации пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 на гликемический контроль, липидный профиль, оксидативный стресс и содержание короткоцепочечных жирных кислот [47]. Через 6 недель у пациентов, получавших пробиотики, отмечалось снижение уровня фруктозамина ($-9,91$ ммоль/л; $p=0,04$) и гликированного гемоглобина ($-0,67\%$; $p=0,06$) по сравнению с показателями до начала приема пробиотиков. Была выявлена значительная разница между группами относительно средних значений уровня гликированного гемоглобина ($+0,31$ плацебо vs $-0,65$ пробиотики, $p=0,02$), общего холестерина ($+0,55$ плацебо vs $-0,15$ пробиотики; $p=0,04$) и ЛПНП ($+0,36$ плацебо vs $-0,20$ пробиотики; $p=0,03$) [47]. Таким

образом, у пациентов с сахарным диабетом II типа 6-недельный курс пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 обеспечивает достоверное снижение уровней общего холестерина и ЛПНП, а также улучшает гликемический контроль.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принимали участие 44 пациента с сахарным диабетом II типа, у которых уровень ЛПНП составлял ≥ 100 мг/дл [48]. Включенные в исследование пациенты были распределены на две группы: пациенты первой группы в течение 8 недель получали йогурт с пробиотиками (*L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12), во второй группе назначался йогурт без пробиотиков. В первой группе отмечалось статистически значимое уменьшение соотношения ЛПНП/ЛПВП (*липопротеиды высокой плотности*) с $3,13 \pm 1,0$ до $2,07 \pm 0,71$ ($p=0,016$). Также у получавших пробиотики наблюдалось увеличение уровня ЛПВП с $43,66 \pm 6,8$ мг/дл перед назначением пробиотиков до $50,42 \pm 6,64$ мг/дл после окончания приема пробиотиков ($p=0,023$), при этом в группе плацебо уровень ЛПВП увеличился незначительно (с $44,33 \pm 6,03$ до $45,19 \pm 7,72$ мг/дл) [6]. Не было выявлено статистически значимых различий между группой, получавшей пробиотики, и плацебо-группой по уровням триглицеридов и общего холестерина после курса приема йогурта [48].

В ходе еще одного исследования, проведенного на базе Университета медицинских наук в г. Тебриз (Иран), оценивалось влияние йогурта, обогащенного пробиотиками, и обычного йогурта на липидный профиль пациентов с сахарным диабетом [7]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принимали участие 60 пациентов с сахарным диабетом II типа и уровнем ЛПНП $>2,6$ ммоль/л. Участники исследования были распределены на две группы: пациенты первой группы получали ежедневно в течение 6 недель 300 г пробиотического йогурта, содержащего *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12, во второй группе использовался обычный йогурт [49]. Как оказалось, в группе применения пробиотического йогурта отмечалось снижение уровня общего холестерина на 4,54% и уровня ЛПНП на 7,45% по сравнению с контрольной группой [49].

На основании приведенных выше исследований можно предположить, что возможно в ближайшее время пробиотики могут стать альтернативным вариантом терапии дислипидемий.

Безопасность пробиотиков

Принимая во внимание тот факт, что большинство пробиотических штаммов микроорганизмов является частью нормальной микрофлоры организ-

ма млекопитающих или присутствует в пищевых продуктах, широко употребляемых людьми во всем мире, ВОЗ, Администрация США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration – FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству Организации Объединенных Наций (The Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO) делают вывод о том, что пробиотики, в целом, считаются безопасными и имеют GRAS статус (Generally Regarded As Safe). Наличие последнего означает, что пробиотики могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности [50].

Тем не менее, применение пробиотиков может приводить к ряду нежелательных лекарственных реакций: развитию системных инфекций; нарушению метаболических процессов в кишечнике; чрезмерной стимуляции иммунитета у чувствительных лиц; переносу энтерококками генов резистентности к ванкомицину [51].

Следует отметить, что для некоторых пробиотиков (например *L. rhamnosus* GG) зарегистрированы случаи развития системных инфекций (эндокардит, сепсис, менингит, бактериемия, пневмония) у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими заболеваниями или серьезными нарушениями со стороны иммунной системы [52–55]. В то же время не было зарегистрировано случаев инфекционных осложнений, вызванных бифидобактериями. Предрасполагающими факторами возникновения системных инфекций при применении пробиотиков являются выраженная иммуносупрессия, предшествующая длительная госпитализация, предшествующее хирургическое вмешательство, а главным предиктором летальности являлись тяжелые основные заболевания [54].

Безопасность пробиотиков у разных категорий пациентов (взрослые, дети, беременные женщины, пациенты с иммунодефицитом) изучалась в целом ряде клинических исследований и систематических обзоров.

Так, в 2011 г. были опубликованы результаты крупного систематического обзора, включившего данные 622 исследований, в котором оценивалась безопасность различных пробиотических штаммов [56]. Оказалось, что пробиотики не приводили к статистически значимому росту НЯ (ОР 1,0; 95% ДИ 0,93–1,07, $p=0,999$), при этом наиболее частыми побочными эффектами на фоне использования пробиотиков были нарушения со стороны ЖКТ; на втором месте по частоте были инфекции и инвазии; на третьем – «другие» симптомы, которые было невозможно отнести к определенному органу, системе или виду НЯ [56].

Представляют интерес результаты исследования безопасности пробиотиков и синбиотиков у детей первых двух лет жизни [57]. В данной работе проводился анализ 57 клинических исследований и 8 исследований последующего наблюдения, в которых приняли участие 10 056 детей, из них 5643 получали пробиотики (наиболее часто *L. rhamnosus* GG), остальные 4413 – плацебо. Средняя доза пробиотика составляла от 2×10^7 до 2×10^{12} КОЕ/сутки. Было установлено, что применение пробиотиков не вызывало неблагоприятных эффектов у детей до двух лет, в том числе у недоношенных [57].

В работе с аналогичным дизайном был выполнен анализ 74 клинических исследований с участием 15 885 детей в возрасте от 0 до 18 лет, из которых 8472 получали пробиотики или синбиотики (наиболее часто – лактобактерии), остальные 7413 – плацебо [58]. Наиболее частыми НЯ были нарушения со стороны ЖКТ, причем в контрольной группе они регистрировались более часто, чем в группе применения пробиотиков. Таким образом, было установлено, что применение пробиотиков или синбиотиков не приводит к повышению риска для здоровья детей в возрасте от 0 до 18 лет [58].

Высокий профиль безопасности пробиотиков у такой сложной категории пациентов, как лица с иммунодефицитом, был подтвержден в анализе 57 клинических исследований, включавших 4914 пациентов, из них 2563 получали пробиотики, а 2351 человек – плацебо [59]. Средняя длительность лечения пробиотиками составила 28 дней, в большинстве случаев пробиотики применялись менее 3 месяцев. В исследованиях, включенных в анализ, принимали участие пациенты с ВИЧ-инфекцией, пациенты в критическом состоянии, госпитализированные больные, пациенты с тяжелой травмой, заболеваниями печени и почек, аутоиммунной патологией и др. Общее число зафиксированных НЯ составило 1997, при этом в группе пациентов, получавших пробиотики, было выявлено 831 НЯ, а в контрольной группе – 1166 НЯ. Полученные данные свидетельствуют о безопасности пробиотиков у взрослых иммунокомпрометированных пациентов [59].

Целью систематического обзора и метаанализа, выполненного J.J. Dugoua и соавт., было изучение безопасности пробиотиков при назначении беременным женщинам [60]. В метаанализ было включено 6 исследований, в которых приняли участие около 1,5 тыс. женщин, получавших лактобактерии ± бифидобактерии на 32–34-й неделе гестации для профилактики атопических заболеваний у детей. Было установлено, что применение пробиотиков во время беременности не оказывало неблаго-

приятного влияния на исходы беременности, частоту проведения кесарева сечения (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,65–1,19), гестационный возраст (различия с плацебо 0,4 недели) и массу тела новорожденного при рождении (различия с плацебо 45 г) [60].

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что пробиотики могут безопасно применяться у самых разнообразных категорий пациентов, включая уязвимые категории, а именно у детей, иммунокомпрометированных пациентов и беременных женщин.

Заключение

Пробиотики с момента своего открытия являются объектом многочисленных научных исследований. Большое количество клинических исследований подтверждают высокую эффективность штам-

мов *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 в лечении и профилактике диареи, в том числе ААД и нормализации функции кишечника. Также применение данной комбинации пробиотиков повышает эффективность эрадикации *H. pylori* и улучшает переносимость антибактериальной терапии, являющейся неотделимым компонентом эрадикационных схем. Комбинация *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 улучшает функционирование иммунной системы, что, с одной стороны, способствует уменьшению частоты инфекций дыхательных путей у детей, а с другой стороны — помогает предотвратить развитие атопических заболеваний.

Необходимо отметить благоприятный профиль безопасности бифидо- и лактобактерий, что позволяет применять их у детей, беременных женщин, пожилых людей и лиц с иммунодефицитом.

Литература

- Jungersen M., Wind A., Johansen E., et al. The science behind the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. *Microorganisms* 2014; 2:92-110.
- Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. *FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Cordoba, Argentina. 2001:1-34.
- Saavedra J.M. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr* 200; 73:1147S-51S.
- Reid G., Jass J., Sebulsky M.T., et al. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:658-72.
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324:1361.
- Holzappel W.H., Haberer P., Geisen R., et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:365-73.
- Marcos A., Warnberg J., Nova E., et al. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur J Nutr* 2004; 43:381-9.
- Monachese M., Burton J.P., Reid G. Bioremediation and tolerance of humans to heavy metals through microbial processes: a potential role for probiotics? *Appl Environ Microbiol* 2012; 78:6397-404.
- Андреева И.В., Стецюк О.У. О штаммоспецифичности пробиотиков. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12:253-4.
- van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract — mechanism and clinical consequences. *Nahrung* 1987; 31:507-17.
- Vernazza C.L., Gibson G.R., Rastall R.A. Carbohydrate preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of *Bifidobacterium*. *J Appl Microbiol* 2006; 100:846-53.
- Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., et al. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol* 2009; 191:623-30.
- Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol* 2007; 45:454-60.
- Gorbach S.L. Lactic acid bacteria and human health. *Ann Med* 1990; 22:37-41.
- Plockova M., Tomanova J., Chumchalova J. Inhibition of mould growth and spore production by *Lactobacillus acidophilus* CH5 metabolites. *Bull Food Res* 1997; 36:237-47.
- Tejada-Simon M.V., Lee J.H., Ustunol Z., et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* to potentiate immunoglobulin A responses to cholera toxin in mice. *J Dairy Sci* 1999; 82:649-60.
- Ouwehand A.C., Salminen S., Tölkö S., et al. Resected human colonic tissue: new model for characterizing adhesion of lactic acid bacteria. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:184-6.
- Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(2):293-6.
- Collado M.C., Jalonen L., Meriluoto J., et al. Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: in vitro adhesion to human intestinal mucus. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15(4):570-5.
- Kekkonen R. Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria In Healthy Adults. *Academic Dissertation*. Helsinki. 2008. 122 p.
- Pitkala K.H., Strandberg T.E., Finne Soveri U.H., et al. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes

- bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2007; 11:305-11.
22. Uchida K., Akashi K., Kusunoki I., et al. Effect of fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* BB-12® on stool frequency, defecation, fecal microbiota and safety of excessive ingestion in healthy female students. *J Nutr Food* 2005; 8:39-51.
 23. Nishida S., Gotou M., Akutsu S., et al. Effect of yogurt containing *Bifidobacterium lactis* BB-12 on improvement of defecation and fecal microflora of healthy female adults. *Milk Sci* 2004; 53:71-80.
 24. Eskesen D., Jespersen L., Michelsen B., et al. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12(R), on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr* 2015; 114:1638-46.
 25. Kainifar H., Ahanchian H., Grover Z., et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2014; 50:801-5.
 26. Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N., et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:261-7.
 27. Chouraqui J.P., Van Egroo L.D., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:288-92.
 28. Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344:1046-9.
 29. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India* 2013; 61:708-12.
 30. Fox M.J., Ahuja K.D., Robertson I.K., et al. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open* 2015; 5: e006474.
 31. Wenus C., Goll R., Loken E.B., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:299-301.
 32. de Vrese M., Kristen H., Rautenberg P., et al. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and *Helicobacter pylori* activity. *J Dairy Res* 2011; 78:396-403.
 33. Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y., et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1669-75.
 34. Smith T.J., Rigassio-Radler D., Denmark R., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG(R) and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12(R) on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr* 2013; 109:1999-2007.
 35. Taipale T., Pienihakkinen K., Isolauri E., et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr* 2011; 105:409-16.
 36. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 101:1722-6.
 37. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4:270-5.
 38. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:15-20.
 39. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:119-21.
 40. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1604-10.
 41. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C., et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/ American Academy of Dermatology Association «Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines». *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:391-404.
 42. Прошутинская Д.В., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015-35с.
 43. Lee Y.K., Salminen S. *Handbook of Probiotics and Prebiotics*. 2nd ed: Wiley-Interscience; 2009.
 44. Manson J.E., Tosteson H., Ridker P.M., et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326:1406-16.
 45. Klaver F.A., van der Meer R. The assumed assimilation of cholesterol by Lactobacilli and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile salt-deconjugating activity. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59:1120-4.
 46. Pereira D.I., Gibson G.R. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; 37:259-81.
 47. Tonucci L.B., Olbrich Dos Santos K.M., Licursi de Oliveira L., et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr* 2015.
 48. Mohamadshahi M., Veissi M., Haidari F., et al. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. *J Res Med Sci* 2014; 19:531-6.
 49. Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A., et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2011; 94:3288-94.
 50. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/

- World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
51. Marteau P. Safety aspects of probiotic products. *Scand J Nutr* 2001; 45:22-4.
 52. Mackay A.D., Taylor M.B., Kibbler C.C., et al. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:290-2.
 53. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H., et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1159-60.
 54. Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S., et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004; 38:62-9.
 55. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R., et al. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115:178-81.
 56. Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011; 200:1-645.
 57. van den Nieuwboer M., Claassen E., Morelli L., et al. Probiotic and synbiotic safety in infants under two years of age. *Benef Microbes* 2014; 5:45-60.
 58. van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., et al. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age. *Benef Microbes* 2015; 6:615-30.
 59. Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., et al. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? *Benef Microbes* 2015; 6:3-17.
 60. Dugoua J.J., Machado M., Zhu X., et al. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31:542-52.

RU1606492693

Новый взгляд на известные антибиотики: как правильно использовать фармакодинамические параметры

С.К. Зырянов¹, Р.С. Козлов², Б.Б. Макушкин²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Эффективность антибактериальной терапии определяется, в том числе, фармакокинетическими характеристиками антимикробного препарата, достоверность прогностической значимости которых подтверждена в многочисленных экспериментах *in vivo* и при клинических наблюдениях. В данной статье уделяется большое внимание оценке фармакокинетических и фармакодинамических параметров левофлоксацина с целью прогнозирования его клинической и микробиологической эффективности, а также зависимости этих параметров от качества препара-

тов. В результате проведенного собственного исследования установлено, что назначение генерического левофлоксацина со сниженной биодоступностью может увеличить риски клинической неэффективности до 17% при тех же самых типе, этиологии и локализации инфекционного процесса по сравнению с оригинальным препаратом.

Ключевые слова: левофлоксацин, генерические препараты, фармакокинетика, фармакодинамика.

A Novel View on Common Antibiotics: How to Properly Use Pharmacodynamic Parameters

S.K. Zyryanov¹, R.S. Kozlov², B.B. Makushkin²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The efficacy of antibacterial therapy is determined by multiple factors, including *pharmacokinetic* (PK) parameters of the antimicrobial agent. The predictive value of PK parameters has been confirmed in a number of *in vivo* experiments and clinical observations. This paper is focused on the assessment of levofloxacin PK and pharmacodynamics to predict its clinical and microbiological efficacy and dependence of those parameters on the

levofloxacin drug quality. Our study was demonstrated that administration of generic levofloxacin with reduced bioavailability may increase risk of clinical failure up to 17% compared to the original drug product.

Key words: levofloxacin, generic drug, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Контактный адрес:

Сергей Кенсаринич Зырянов

Эл. почта: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Чувствительность микроорганизма к антимикробному препарату, определяемая путем измерения его *минимальной подавляющей концентрации* (МПК), является основополагающей для суждения об эффективности препарата. Однако зачастую назначение антибиотика в реальной клинической практике производится только на основании фармакодинамических характеристик лекарственного средства, без учета особенностей его распределения в различных тканях и биологических жидкостях, а также данных о создаваемой концентрации в очаге инфекции.

Основной целью исследований последних лет было выявление взаимосвязи между величиной МПК антибиотика в отношении возбудителя инфекции, с одной стороны, и его *фармакокинетикой* (ФК) и *фармакодинамикой* (ФД) с другой стороны. На сегодняшний день очевидно, что существуют определенные фармакокинетические параметры, оценка которых позволяет достоверно предсказывать бактериологическую эффективность (эрадикацию возбудителя) более чем в 80% случаев.

Несмотря на существование многих классов антибактериальных препаратов, можно выделить всего два основных типа антимикробной активности: время-зависимый и концентрационно-зависимый.

Время-зависимая бактерицидная активность характеризуется таким показателем, как время воздействия антибиотика, необходимое для гибели конкретного микроорганизма [1]. Основная цель при разработке режимов дозирования время-зависимых антимикробных препаратов заключается в достижении оптимальной длительности воздействия антибиотика на патоген. Основным ФК/ФД параметром, определяющим клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, является время, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает его МПК для конкретного возбудителя ($T > \text{МПК}$).

Так, для бета-лактамов и макролидов (кроме азитромицина) известно, что концентрация антибиотика в очаге инфекции должна превышать его МПК в отношении возбудителя в течение более 40–50% времени от интервала между введениями препарата.

К концентрационно-зависимым антимикробным препаратам относятся аминогликозиды, фторхинолоны, азалиды (азитромицин) и ванкомицин. Основными ФК/ФД параметрами, определяющими клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, являются: соотношение между *площадью под фармакокинетической кривой* (ПФК) и МПК (ПФК/МПК) и соотношение между

максимальной концентрацией препарата в сыворотке крови (C_{\max}) и МПК ($C_{\max}/\text{МПК}$) [2].

О клинической и микробиологической эффективности препарата свидетельствуют следующие значения ФК/ФД параметров: соотношение ПФК/МПК $\geq 25-30$ у пациентов с нормальным функционированием иммунной системы и $\geq 100-125$ — у иммунокомпрометированных пациентов, а также соотношение $C_{\max}/\text{МПК} \geq 10-12$.

Достоверность прогностической значимости предлагаемых параметров подтверждена в многочисленных экспериментах *in vivo* и при клинических наблюдениях [3].

В связи с вышесказанным представляет интерес работа по оценке ФК/ФД параметров левофлоксацина с целью прогнозирования его клинической и микробиологической эффективности [4].

Авторы исследования, в котором была предпринята попытка оценить данные параметры, включили в него 134 госпитализированных пациента с лабораторно подтвержденными инфекциями дыхательных путей, кожи или осложненными инфекциями мочевых путей, которые получали левофлоксацин внутривенно в дозе 0,5 г в сутки в течение 5–14 дней, и попытались установить корреляцию между клинической эффективностью терапии левофлоксацином и ФК/ФД параметрами на третьи сутки лечения, с учетом значений МПК препарата для возбудителей, выделенных у соответствующих пациентов. Оказалось, что у пациентов с соотношением ПФК/МПК > 100 или соотношением $C_{\max}/\text{МПК} > 12,2$ неудовлетворительный ответ был отмечен менее чем в 1% случаев, в то время как у пациентов с соотношением ПФК/МПК, равным 25–100, или соотношением $C_{\max}/\text{МПК}$, равным 3–12, неудовлетворительный ответ был зарегистрирован более чем у 16,7% пациентов. У пациентов с соотношением ПФК/МПК < 25 или соотношением $C_{\max}/\text{МПК} < 3$ частота неэффективности терапии левофлоксацином оказалась еще выше и достигала 43%.

Исходя из всего вышеизложенного, очевидно, что МПК при наличии корреляции с соответствующим показателем остается основным ФД критерием эффективности антибиотика. А поскольку, несмотря на все современные достижения в области лечения респираторных инфекций, летальность при внебольничной пневмонии в среднем может достигать 5%, а у некоторых категорий больных приближается к 25% [5], интересно проследить динамику уровня антибиотикорезистентности основных респираторных патогенов.

В 80-е годы прошлого столетия наметился рост резистентности среди микроорганизмов, вызывающих респираторные инфекции. Так, к концу 90-х

годов частота устойчивых к пенициллинам штаммов *Streptococcus pneumoniae* составляла в Венгрии >50%, в Испании — 17–50%, во Франции — 12–20%, в Великобритании <5%, в Западной Европе <9%. Устойчивость к макролидам в США и Великобритании составляла 5–10% и до 50% в Тайване.

Мониторинг антибиотикорезистентности пневмококков в Российской Федерации на регулярной основе проводится с 1999 г. НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России и Федеральным научно-методическим центром Минздрава России по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам и является составной частью проектов ПеГАС-I, ПеГАС-II, ПеГАС-III и ПеГАС-IV [6, 7].

В России в 1999–2005 гг. уровень нечувствительности пневмококков к пенициллину был относительно стабильным и составлял <10% (8,1–9,7%). МПК₉₀ пенициллина в отношении изученных штаммов не превышала 0,06 мг/л и находилась в чувствительном диапазоне. Однако в 2006–2009 гг. доля пенициллинорезистентных штаммов уже составляла 11,2%, а МПК₉₀ увеличилась до 0,125 мг/л, что свидетельствует о значимом повышении резистентности их к пенициллину за исследованный 10-летний период.

За 10 лет уровень нечувствительности к аминокпенициллинам (амоксциллину, амоксициллину/клавуланату, амоксициллину/сульбактаму) существенно не изменился и оставался стабильно низким (до 0,4%).

В 1999–2009 гг. активность цефтриаксона (цефотаксима) в отношении всех исследованных штаммов сохранялась на высоком уровне (98,2, 98,0 и 99% чувствительных соответственно).

Однако завершившееся в 2012 году исследование ПеГАС-IV демонстрирует настораживающие тенденции роста резистентности основных респираторных патогенов к антибактериальным препаратам [7]. Бета-лактамы АМП (пенициллины, цефалоспорины с антипневмококковой активностью, эртапенем) по-прежнему сохраняют высокую активность *in vitro* в отношении *S. pneumoniae*, однако необходимо отметить что чувствительными к цефтриаксону остаются лишь 91,9% исследованных штаммов. Снизилась *in vitro* активность различных представителей класса макролидов и линкозамидов: только 72,8% исследованных изолятов сохраняют чувствительность к кларитромицину, 72,6% — к азитромицину, 72,8% — к эритромицину и 81,8% изолятов чувствительны к клиндамицину.

При этом особенно важно подчеркнуть, что все исследованные пневмококки как в период 1999–

2009 гг., так и в 2012 году, были в 100% случаев чувствительны к левофлоксацину, независимо от резистентности к другим классам препаратов.

Наличие уникальных фармакодинамических и фармакокинетических характеристик респираторных фторхинолонов (например 100% биодоступность левофлоксацина при приеме внутрь), низкий уровень резистентности к ним основных респираторных патогенов, очевидное преимущество их клинического использования, подтвержденное в многочисленных клинических исследованиях [8], позволили сделать вывод о необходимости рутинного использования респираторных фторхинолонов в стартовой терапии некоторых видов респираторных инфекций наряду с комбинацией бета-лактамоного антибиотика и макролида. Такие рекомендации были даны в руководстве IDS/ATC2007 года [9], аналогичные указания появились и в российских рекомендациях 2010 года [5].

Очевидно, что величина создаваемой максимальной концентрации антибактериального препарата зависит от его биодоступности. Одновременно понятно, что такой фармакокинетический параметр левофлоксацина, как биодоступность, зависит от качества лекарственного препарата [10].

Таким образом, чрезвычайно важно учитывать при выборе антибактериального препарата, наряду с его предполагаемыми ФД и ФК характеристиками, и его качество. К сожалению, в последнее время достаточно часто в специальной литературе появляется информация о невысоком качестве воспроизведенных антимикробных препаратов, присутствующих на российском фармацевтическом рынке [11–12]. Так, доказано, что некоторые генерики азитромицина характеризуются низкой биодоступностью, что, в свою очередь, приводит к снижению клинической эффективности их применения и росту затрат при использовании данных препаратов.

В результате проведенного нами исследования было установлено, что оригинальный препарат левофлоксацина обладает стабильными параметрами биодоступности, существенно не меняющимися при различных условиях pH среды. В то же время параметры биодоступности изученных генериков левофлоксацина существенно зависели от кислотности среды высвобождения, что свидетельствует о возможной вариабельности фармакокинетических параметров данных препаратов в организме человека. При pH 1,2 генерики по параметрам биодоступности *in vitro* были сходны с оригинальным препаратом. Однако при pH 4,5 генерик № 1 высвободил к 30 мин теста только 446 мг левофлоксацина, а генерик № 2 при тех же условиях и вовсе только 367 мг. Похожие результаты были получены и при pH 6,8 [10].

Таким образом, нами было показано, что качество препарата определяется, в том числе, и его фармакокинетическими характеристиками, и ухудшение качества воспроизведенных препаратов левофлоксацина приводит к снижению их биодоступности со 100% (как заявлено в инструкции) до 73% (как это было показано в нашем исследовании).

С учетом всего вышесказанного представляет интерес изучение ФК/ФД предикторов клинической и микробиологической эффективности для оригинального и воспроизведенных препаратов левофлоксацина.

Целью нашего исследования явилась прогностическая оценка предполагаемой клинической и микробиологической эффективности препаратов левофлоксацина, присутствующих на российском фармацевтическом рынке, основанная на расчете ФК/ФД параметров.

Результаты исследования

Для расчета ФК/ФД предикторов использовалась инструкция на оригинальный левофлоксацин, в которой указано, что C_{max} составляет 5,2–6,9 мкг/мл. Проведенными ранее исследованиями было доказано, что в течение последних 10 лет чувствительность *S. pneumoniae* к левофлоксацину остается стабильно высокой, при этом МПК его в течение указанного промежутка времени не претерпела изменений и составляет 0,5 мкг/мл [6, 7].

Для прогноза клинической и микробиологической эффективности использовались результаты работы S. Preston и соавт. [4], описанные выше. Для достижения поставленной цели нами производились расчеты ФК/ФД предиктора, выраженного отношением C_{max} к МПК.

В случае использования оригинального препарата значение отношения C_{max} к МПК определялось следующим образом:

$$C_{max}/\text{МПК}_{\text{таваник}} = 6,9 \text{ мкг/мл} : 0,5 \text{ мкг/мл} = 13,8.$$

При использовании исследованного нами генерического препарата параметр C_{max} к МПК будет выглядеть следующим образом:

$$C_{max}/\text{МПК}_{\text{генерик}} = 6,9 \text{ мкг/мл} \times 73\% \text{ (доказанная биодоступность)} : 0,5 \text{ мкг/мл} = 10,074.$$

Таким образом, исходя из установленных ранее значений ФК/ФД предикторов эффективности левофлоксацина можно предположить, что использование оригинального препарата сопровождается менее чем 1% риском клинической неэффективности левофлоксацина у пациентов с инфекцией дыхательных путей, вызванной *S. pneumoniae* с МПК левофлоксацина 0,5 мкг/мл.

В то же самое время назначение генерического левофлоксацина со сниженной биодоступностью может увеличить риски клинической неэффективности до 17% при тех же самых типе, этиологии и локализации инфекционного процесса.

Таким образом, важно понимать, что изменение фармацевтических свойств препарата-генерика снижает его биодоступность и, следовательно, в конечном итоге приведет к изменению специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению химиотерапевтического эффекта. Потенциально это может приводить не только к снижению эффективности терапии у конкретного пациента, но и к более быстрому нарастанию устойчивости ко всему классу фторхинолонов, остающихся одними из важнейших антибиотиков в терапии широкого круга внебольничных и нозокомиальных инфекций.

Литература

1. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26:1-10.
2. Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6(1):22-32.
3. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25:213-7.
4. Preston S.L, Drusano G.L., Berman A.L., et al. Prospective development of pharmacodynamic relationships between measures of levofloxacin exposure and measure of patient outcome. JAMA 1998; 279:125-9.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2010. 106 с.
6. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12(4):329-41.
7. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В., Иванчик Н.В. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010-2013 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2015; 17(2), приложение 1: 31.
8. Salkind A.R., Cuddy P.G., Foxworth J.W. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2002; 36:1938-43.
9. Mandell L.A., Wunderlink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic

- Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2):S27-72.
10. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Лелищенко А.А., Зверков Ю.Б. Эффективность применения левофлоксацина - слагаемые успеха. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(1):34-7.
 11. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12(1):31-40.
 12. Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Цюман Ю.П., Козлов Р.С. Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его воспроизведенных препаратов. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(4):252-8.

Ассоциированная с мутациями генов FKS резистентность *Candida glabrata* к эхинокандинам: насколько актуальна проблема?

А.В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Резистентность возбудителей системных *Candida*-инфекций является краеугольным камнем подбора эффективной терапии. Но если раньше проблема ограничивалась только устойчивостью к азоловым антимикотикам, то к настоящему времени накоплен определенный объем данных о случаях неэффективности терапии эхинокандинами — препаратами выбора при большинстве клинических форм инвазивного кандидоза. Наибольшее число сообщений касается такого проблемного вида как *C. glabrata*, частота выделения которого имеет неуклонную тенденцию к росту, и который обладает рядом уникальных структурно-функциональных особенностей. Основополагающим механизмом формирования резистентности к эхинокандинам грибов рода *Candida* вообще, и *C. glabrata* в частности, являются приобретенные, в большинстве случаев на фоне длительной терапии, мутации генов FKS1/FKS2, отвечающих за активность мишени действия эхинокандинов — фермен-

та β -1,3-D-глюкансинтетазы. Проблемы, связанные с детекцией таких штаммов обычными методиками определения чувствительности, привели, в частности, к пересмотру интерпретационных критериев для существующих протоколов. Информация о типах мутаций потенциально может помочь в разработке методов детекции определенных изменений на уровне генов, которые смогут с большой вероятностью прогнозировать неэффективность терапии эхинокандинами. Выявление штаммов *C. glabrata*, устойчивых к эхинокандинам, является важной клинической проблемой в плане выбора и новых подходов в терапии, включая поиск новых мишеней действия препаратов. В отсутствие таковой политика применения антимикотиков в стационаре должна помочь в снижении необоснованного использования эхинокандинов — основного промотора появления резистентных штаммов *Candida*.

Ключевые слова: *Candida glabrata*, кандидоз, эхинокандины, FKS, резистентность.

***Candida glabrata* Resistance to Echinocandins Associated with FKS Genes Mutations: How Urgent is the Problem?**

A.V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The resistance of the systemic *Candida* infections causative agents is a cornerstone of the selection of an effective therapy. But if before the problem was limited

to resistance to azole antifungals, then by now we have enough data about cases of treatment failures with echinocandins, which for today are the drugs of choice for treating most clinical form of invasive candidiasis. The largest number of reports connected to such problematic species as *C. glabrata*, frequency allocation is a steady tendency to growth, and which has a number of unique structural and functional features. The underlying mecha-

Контактный адрес:
Александр Валерьевич Веселов
Эл почта: Alex.veselov@antibiotic.ru

nism of the development of resistance of *Candida* species in general, and *C. glabrata* in particular, are acquired, in most cases, after long-term therapy, mutations in the FKS1/FKS2 genes, which are responsible for the activity of the target for echinocandins β -1,3-D-glucansynthase enzyme. The problems associated with the detection of such strains by conventional methods for determining the sensitivity, led in particular to the revision of interpretive criteria applied to existing protocols. Evidence to date information about the types of mutational changes could potentially help in the future in the development of genetic methods for detecting certain changes in the

genes that can predict the likely ineffectiveness of echinocandins therapy. Identification of *C. glabrata* strains resistant to echinocandins is an important clinical problem in terms of the choice of therapy, and therefore we need to develop new approaches to therapy, including searching for new targets of action of drugs. In the absence of those now, the policy for antifungals use in the hospital should help to reduce unnecessary administration of echinocandins for therapeutic or prophylactic purposes — the main promoter of the emergence of resistant *Candida* strains.

Key words: *Candida glabrata*, candidiasis, echinocandins, FKS, resistance.

***Candida glabrata* — уникальный вид?**

К настоящему времени описано около 400 видов грибов рода *Candida*, однако клиническое значение у человека имеют около 20, среди которых *C. albicans* (*Calb*), *C. glabrata* (*Cg*) и *C. parapsilosis* являются тремя наиболее часто встречающимися видами, при этом для последних двух характерно значимое увеличение частоты выделения за последние 10–15 лет. Особое внимание обращает на себя *Cg*, которая, по данным ряда исследований, смогла в достаточно короткий промежуток времени прочно занять второе, а в некоторых стационарах и первое место среди возбудителей *инвазивного кандидоза* (ИК). Частота ее выделения варьирует от 12 до 35% всех случаев ИК в США, но, как правило, не превышает 15% в большинстве стран Европы [1–3].

С эволюционной точки зрения *Cg* среди других представителей рода *Candida* находится в несколько обособленном положении, имея большую филогенетическую связь с *Saccharomyces cerevisiae*, нежели чем с *Calb* или *C. parapsilosis*. Изначально вид *Cg* получил название *Cryptococcus glabratus* в 1917 году, когда был обнаружен в составе микрофлоры кишечника человека [4, 5] и впоследствии был идентифицирован как этиологическая причина ряда случаев инфекций, фигурируя в работах как *Cryptococcus glabratus* [6] или *Torulopsis glabrata* [7]. В конце 1980-х гг. данный вид был переименован в *Cg*, зарекомендовав себя относительно частым возбудителем ИК, особенно у пациентов с иммуносупрессией [8]. Проведенный молекулярный анализ рибосомальной РНК показал, что *Cg* имеет незначительное родство с *Calb* и в большей степени обладает генетическим сходством с *S. cerevisiae* [9]. Подобная, значимая в эволюционном плане, дистанция между *Calb* и *Cg* обуславливает фенотипические особенности, которые, в частности, могут находить выражение в уникальных факторах вирулентности *Cg*.

Особенности патогенетических механизмов могут приводить к различным исходам инфекци-

онного процесса, что необходимо учитывать при выборе терапии, и самым типичным примером этого может быть сниженная природная чувствительность *Cg* к азоловыми *антимикотикам* (АМ), особенно к ранним азолам [1]. Среди других особенностей можно выделить гаплоидный генотип клеток, которые не могут образовывать истинный мицелий, в отличие от диплоидных клеток *Calb*, обладающих такой возможностью. Образование гиф является известным фактором патогенности у *Calb*, что повышает инвазивность возбудителя, позволяя ему избегать поглощения макрофагами [10]. С другой стороны *Cg* обладает принципиально иными механизмами защиты от макрофагов. Более того, было показано, что *Cg*, позволяя себя захватить макрофагами, способен не только долгое время персистировать внутри них, но и не прекращать процесс деления клеток [11]. Помимо этого важным дополнением к патогенетическим особенностям *Cg* является способность к продукции ряда специфических адгезинов, кодируемых генами ЕРА семейства [12, 13].

Несмотря на то что изначально *Cg* была выделена из *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) человека и неоднократно в последующем описывалась в составе микробиома ротовой полости и пищеварительного тракта, одним из вопросов является персистирование *Cg* в окружающей среде, что может быть значимым фактором в эпидемиологическом плане [5, 14]. Кроме того, частота обнаружения *Cg* в полости рта или ЖКТ человека значимо ниже в сравнении с *Calb*, но она может возрастать с увеличением возраста пациента. В одном из исследований частота выделения *Cg* составила 15%, при этом все пациенты были старше 40 лет, со значительным увеличением частоты среди пациентов старше 60 лет. В другом исследовании подавляющее большинство штаммов *Candida*, выделенных от пациентов ≥ 80 лет, были представлены именно *Cg*, в том числе у пациентов без терапии в анамнезе, что может отражать изменение с возрастом у человека экологии

колонизации *Candida*, нежели чем, супрессивное воздействие противогрибковой терапии [15, 16].

Тем не менее, вероятной причиной смены спектра возбудителей с увеличением роли *Cg* стало избыточное и зачастую неконтролируемое применение ранних азолов с профилактической и терапевтической целью, что в сочетании со сниженной природной чувствительностью *Cg* к данным препаратам, привело к возрастанию его роли в качестве этиологической причины ИК [17–19]. В связи с риском той или иной степени устойчивости *Cg* к флуконазолу, существующие версии практических рекомендаций указывают на необходимость применения в качестве терапии первой линии при выделении *Cg* препаратов из класса эхинокандинов (ЭК) [20–22]. Однако именно *Cg* стал первым видом грибов рода *Candida*, у которого были обнаружены штаммы со сниженной чувствительностью к ЭК [23, 24], а в последующем стало появляться все больше сообщений о выделении ЭК-резистентных штаммов *Cg* на фоне или после терапии ЭК [25–36]. Большинство из выделенных штаммов в рамках указанных работ имели специфические мутации в одном или двух высококонсервативных «hot-spot» (HS) участках генов FKS1¹ или FKS2, которые кодируют субъединицу белка фермента 1,3-β-D-глюкансинтазы, являющегося мишенью действия ЭК [37–39].

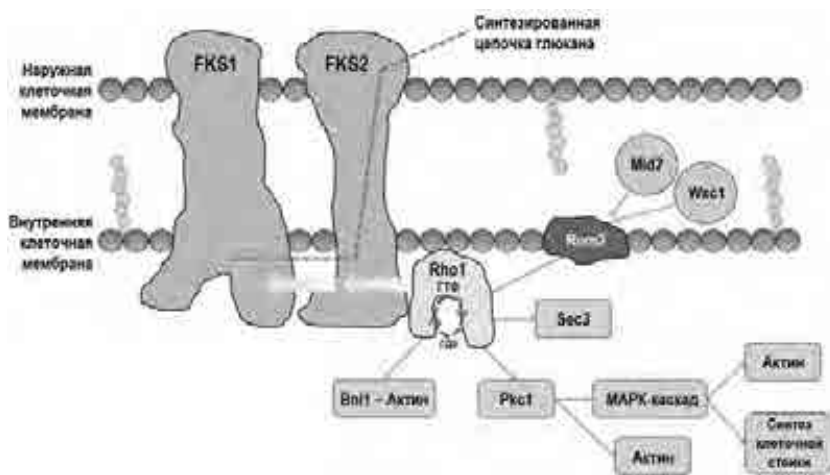
Эпидемиология и механизмы резистентности *C. glabrata* к эхинокандинам

На текущий момент показатели устойчивости *Cg* к ЭК в целом продолжают оставаться на низком уровне. По данным 6-летнего наблюдательного исследования, в котором оценивалась активность анидулафунгина, каспофунгина и микафунгина в отношении 5346 инвазивных штаммов *Candida*, собранных в 90 медицинских учреждениях по всему миру в период с 2001 по 2006 гг., с помощью метода разведений все три ЭК показали очень высокую активность против *Candida*: МПК анидулафунгина составляла 0,06–2 мкг/мл, каспофунгина — 0,03–0,25 мкг/мл и микафунгина — 0,015–1 мкг/мл. При оценке активности в зависимости от вида *Candida* (критерием чувствительности ко всем ЭК в отношении всех видов является МПК ≤ 2 мкг/мл) количество чувствительных штаммов *Cg* к анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину составило 99,9, 99,9 и 100% соот-

ветственно [40]. Подобные результаты были получены и в рамках проекта SENTRY, где была отмечена высокая активность ЭК, однако также имели место низкие, но определяемые показатели устойчивости ко всем трем ЭК среди отдельных штаммов *Cg*, у некоторых из которых были обнаружены мутации генов FKS [41].

В недавно проведенном исследовании, где оценивалась *in vitro* активность различных АМ в отношении 1613 клинических штаммов грибов (1320 — *Candida*), устойчивые к ЭК штаммы были ограничены только *Cg* (1,3–2,1%) и *C. tropicalis* (0,9–1,8%) [42], что соответствует результатам исследования М. Хяо и соавт. [43], в котором была изучена чувствительность 1072 штаммов *Candida* и было показано, что 97,7–100% протестированных штаммов чувствительны ко всем трем ЭК, при этом 2,3% устойчивых штаммов представлены именно *Cg*. В исследовании А. Cleveland и соавт. [2] за период с 2008 по 2013 гг. авторы отметили снижение частоты случаев выделения штаммов *Candida*, устойчивых к флуконазолу, в двух городах США — Атланте и Балтиморе, однако количество случаев выделения штаммов, устойчивых к ЭК, показало тенденцию к росту (Атланта: с 1,2 до 2,9%, +147%; Балтимор: с 2,0 до 3,5%, +77%). Большинство (74%) ЭК-устойчивых штаммов были представлены *Cg*, при этом 17 (<1%) изолятов были устойчивы к обоим классам АМ, 16 из которых были *Cg*. Одно из наиболее показательных исследований, где оценивался профиль чувствительности и механизмы устойчивости *Cg* к ЭК, было проведено С. Pham и соавт. [44], где были исследованы 1380 штаммов *Cg*, собранных в период с 2008 по 2013 гг. в четырех городах США. Анализ показал, что 3,1, 3,3 и 3,6% штаммов были устойчивы к анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину соответственно. У 51 штамма были обнаружены мутации в HS участках генов FKS — 16 в FKS1 и 35 в FKS2. Все штаммы, за исключением одного, были устойчивы как минимум к одному ЭК, среди которых 36% были также устойчивы и к флуконазолу. Среди 47 штаммов с мутационными изменениями генов FKS было обнаружено 12 уникальных мутаций — пять в гене FKS1 и семь в FKS2. Все данные мутации находились в пределах участка HS1. В исследовании В. Alexander и соавт. [32] среди выделенных от пациентов 25 штаммов *Cg* с FKS мутациями только две из них находились в пределах HS2 участка (обе I1379V) и оба данных штамма имели показатели МПК в рамках категории «чувствительный» (пациенты успешно ответили на терапию ЭК). Аналогичным образом в исследовании М. Castanheira и соавт. [45] было получено 29 штаммов *Cg*, имеющих мутации генов

¹ Аббревиатура «FKS» подразумевает гиперчувствительность к ингибитору кальциневрина FK560 (FK560 hyperSensitive) [Douglas C., et al. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91(26):12907-11].



Структурная модель синтеза глюкана с участием FKS1 и FKS2.

Vni1 — формин-подобный белок; MAPK-каскад митоген-активированной протеинкиназы; Rho1 — регуляторная субъединица β -1,3-глюкансинтетазы; Rom1 и Rom2 — гуанин-нуклеотид-обменные факторы; Secs — эволюционно-консервативные белки октамерного белкового комплекса (экзоциста); Mid2 и Wsc1 — ассоциированные с клеточной стенкой (трансмембранные) сигнальные протеины; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат [Porolo L., et al. Med Mycol 2001; 39(Suppl 1):111–21].

FKS, и только у одного мутационное изменение локализовалось в HS2 участке (P1371S), при этом штамм был чувствителен к микафунгину и анидулафунгину, но обладал умеренной резистентностью к каспофунгину. Достаточно четко видно, что большинство мутаций, оказывающих влияние на чувствительность *Cg* к ЭК, находятся в гене FKS1 и HS1 участке гена FKS2 [46].

В РФ мы не располагаем текущими данными о выделении устойчивых к ЭК штаммов *Cg* и, как следствие, о возможных мутационных изменениях среди подобных изолятов. Недавно проведенное исследование КРИТ обнаружило активность каспофунгина в отношении 100% протестированных штаммов *Candida* [47], а в более раннем исследовании в Гематологическом научном центре РАМН (Москва) была также показана высокая активность каспофунгина в отношении штаммов *Candida*, включая не-*albicans* виды, с совокупной активностью на уровне 91,4% [48].

Как уже стало понятным, резистентность грибов рода *Candida* к препаратам из класса ЭК и, как следствие, их клиническая неэффективность реализуются за счет изменений (замещение, удаление) аминокислотного состава FKS субъединиц фермента β -1,3-D-глюкансинтетазы [49]. Каталитическая субъединица фермента-мишени для ЭК — β -1,3-D-глюкансинтетаза кодируется генами FKS1, FKS2 и FKS3 (см. рисунок). Мутации в HS участках гена FKS1 (у всех видов *Candida*) или FKS2 (у *Cg*) при-

водят к аминокислотным модификациям, снижающим активность ЭК [50], при этом у штаммов, имеющих мутации генов FKS, степень ингибирования β -1,3-D-глюкансинтетазы может снижаться в несколько десятков или даже тысяч раз [51–53]. Среди пяти наиболее часто встречающихся видов *Candida* приобретенные мутации FKS генов могут быть у *Calb*, *Cg*, *C. tropicalis* и *C. krusei*. Некоторые приобретенные мутации FKS приводят к выраженному снижению показателей чувствительности *in vitro*, которые коррелируют с клинической неэффективностью, что было показано на мышинных моделях ИК [50–56]. С другой стороны, *C. parapsilosis* имеет природный полиморфизм гена FKS1, что приводит к его сниженной чувствительности к ЭК, однако клиническое значение этого пока до конца

неизвестно [53, 57–59]. Данный механизм не связан с формированием устойчивости *Cg* к азоловым АМ, у которых она обусловлена активным выведением препарата из клетки, изменённой/повышенной регуляцией мишени действия ланостерол-14- α -деметилазы, и формированием обходных путей метаболизма, например за счет предупреждения синтеза токсичного 14- α -метил-3,6-диола [60, 61].

Как уже говорилось, мутационные изменения FKS генов, приводящие к снижению чувствительности β -1,3-D-глюкансинтетазы и, как следствие, повышению показателей МПК, связаны с аминокислотными изменениями, и если у *Calb* они наиболее часто отмечаются в положениях Ser641 и Ser645 [51, 52, 62, 63], то у *Cg* аминокислотные модификации в Ser663 в гене FKS2, Ser629 в гене FKS1 и Phe659 в гене FKS2 являются наиболее часто встречающимися ассоциированными с резистентностью аминокислотными заменами [52]. Указанные мутации генов FKS у штаммов *Calb* и *Cg* сопровождалась плохим ответом на терапию при исследовании на инфекционных моделях у мышей [54, 55, 64, 65]. Реже встречающиеся мутации также могут приводить к резистентности к ЭК, но некоторые из них отвечали на применение ЭК в более высоких дозах при исследовании на животных моделях [55]. Резистентность к ЭК может варьировать в зависимости от экспрессии генов FKS [52, 66]. В частности экспрессия FKS2 у штаммов *Cg* является кальциневрин-зависимой

и резистентность, связанная с мутациями FKS2, может быть обратимой при использовании ингибитора кальциневрина FK506, что также было показано в работе Н. Li и соавт. для штаммов *Cg*, резистентных к флуконазолу [66–68].

Необходимо признать, что истинная распространенность штаммов *Cg* с мутациями генов FKS, несмотря на растущее число проведенных исследований, до конца не определена. Одной из причин этого являются как относительно низкая распространенность явления в целом, так и отсутствие генетического компонента в некоторых исследованиях, где оценивалась чувствительность штаммов *Cg* к ЭК, а также проводилась корреляция данных показателей с клиническими исходами. С другой стороны, сообщаемая частота на уровне, достигающем 20% в рамках исследований, проведенных в центрах с высоким потреблением ЭК у пациентов с высоким риском ИК, может быть несколько завышенной, и экстраполировать эти данные на популяцию в целом следует с осторожностью [27, 30, 31, 36, 44, 69]. Одно из недавних исследований, в котором были проанализированы 453 последовательных штамма *Candida*, выделенных из крови, обнаружило присутствие мутаций FKS генов у 1% штаммов *Calb* и у 4% штаммов *Cg* [70], и эти показатели совпадают с имеющимися данными, полученными в других центрах [45, 71]. Отметим, что согласно отдельным сообщениям, помимо *Cg* штаммов, несущих FKS мутации, последние были обнаружены также и среди *C. tropicalis* и *C. krusei*, но их количество для этих видов остается на очень низком уровне [39, 72–75].

Результаты проведенных исследований не вызывают сомнений в том, что частота выделения штаммов, несущих мутации генов FKS, имеет тенденцию к повышению в определенных клинических группах пациентов, в пределах которых показатели устойчивости *Candida* к ЭК значимо выше значений для популяции в целом. Одним из наиболее важных составляющих данной проблемы является то, что подавляющее большинство штаммов с мутационными изменениями генов FKS были выделены от пациентов, имевших в анамнезе или получавших на момент выделения терапию ЭК [30, 31, 36]. Наибольший риск отмечался среди пациентов, у которых были прорывные инфекции на фоне терапии ЭК, при этом до половины всех резистентных к ЭК штаммов *Cg* и *Calb* имели мутационные изменения. Это, в частности, было показано в исследованиях С. Pfeiffer и соавт. [27] и R. Shields и соавт. [76], где количество штаммов *Cg*, устойчивых к ЭК, составило от 4 до 18%, при этом у 46–81% из них имелись мутационные изме-

нения в генах FKS, а доля прорывных инфекций составляла 65–75%. С другой стороны, изоляты *Cg* или *Calb* с FKS мутациями, как правило, не превышают 10%, если фактором риска является терапия ЭК в отдаленном анамнезе, при этом наибольший риск отмечался, если терапия была не более месяца назад [36, 70].

В настоящее время нет данных о подтвержденной способности какой-либо мутации привести к изолированной устойчивости грибов рода *Candida* вообще, и *Cg* в частности, к какому-либо одному ЭК [50, 55, 70]. Немаловажным является тот факт, что примерно четверть устойчивых к ЭК штаммов *Cg* не имеют мутаций генов FKS, что было показано в исследовании R. Shields и соавт. [70], указывая на роль других механизмов в формировании резистентности и, как следствие, на относительную пригодность использования молекулярных методов для поиска каких-либо изменений на генном уровне.

Достаточно четко показано, что не все мутации генов FKS у *Cg* приводят к одинаковым изменениям показателей МПК и, как следствие, к равнозначной вероятности клинической неэффективности терапии [32, 45, 77, 78]. В исследованиях А. Zimbeck и соавт. [78], М. Castanheira и соавт. [45] было показано, что мутация S663P в гене FKS2 связана с очень высокими показателями МПК, в то время как F559Y в гене FKS2 сопровождается значимо меньшими значениями МПК для ЭК. В исследовании С. Pham и соавт. [44] было обнаружено, что на основании показателей МПК не все типы мутаций генов FKS приводят к одинаковому уровню резистентности. В пределах гена FKS1 мутации в S629 приводили к более высоким значениям МПК, чем мутации в положениях R631 или D632. Мутации в R631 в большинстве случаев приводили к более высоким показателям МПК микафунгина, но более низким для каспофунгина и анидулафунгина, которые находились в пределах категорий «чувствительный» и «умеренно резистентный» штамм. Мутация D632V сопровождалась появлением МПК в пределах категории «резистентный» применительно ко всем трем ЭК, но не приводила к изменению значений МПК с сохранением чувствительности штаммов. Мутации S629P, как и S663P, приводили к появлению МПК, которые находились на нижней или верхней границах категории «резистентный». При оценке эквивалентных мутаций (мутация S629P в гене FKS1 функционально эквивалентна S663P в гене FKS2) мутационные изменения в гене FKS2 всегда были связаны с более высокими показателями МПК, в сравнении с мутациями в гене FKS1.

Как обнаружить штаммы *C. glabrata* с FKS мутациями в рутинной практике?

Основной задачей при определении чувствительности *Cg* к ЭК является возможность различить между собой штаммы дикого типа и штаммы, несущие мутации генов FKS как детерминанты резистентности. На настоящий момент *Институт клинических и лабораторных стандартов США (CLSI)* и *Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST)* разработали стандартизованные критерии для методов разведений при определении чувствительности *Candida* к азолам и ЭК, которые применяются на практике, позволяя с большой долей вероятности предугадать неэффективность терапии при выделении резистентного штамма или потенциальную возможность достижения эффекта лечения при выделении чувствительного изолята [79, 80–83]. Однако, если критерии CLSI разработаны для всех трех ЭК, то EUCAST не предлагает критериев интерпретации для каспофунгина в связи с высокой межлабораторной вариабельностью получаемых результатов, что может зависеть от субстанции каспофунгина, растворителя, длительности и температуры хранения субстанции и ряда других факторов, которые могут обусловить ошибочную интерпретацию результатов [84, 85].

Данные критерии были пересмотрены относительно недавно, и если раньше использовался только один критерий для всех трех ЭК в отношении всех видов *Candida* — ≤ 2 мг/л, то в настоящее время данные критерии стали специфичными как в отношении видов *Candida*, так и отдельных препаратов. Причиной этого стал тот факт, что использование старого критерия сопровождалось неправильной интерпретацией в отношении штаммов, несущих приобретенные мутации генов FKS, при этом инфекции, вызванные ими, часто сопровождалась случаями клинической неэффективности на фоне нормальных значений МПК [86]. В связи с этим CLSI пересмотрели в сторону снижения критерии для отдельных видов *Candida* и соответствующих ЭК на основании фармакокинетических, микробиологических и клинических данных, которые с большей точностью позволяли бы идентифицировать штаммы, несущие мутации генов FKS. Это привело к снижению пограничных интерпретационных значений для *Cg* на 1–2 разведения ниже, в сравнении с показателями для *Calb* и *C. tropicalis*. Одним из ограничивающих факторов, тем не менее, был недостаточный объем данных в отношении исходов терапии у пациентов с «недикими» типами штаммов. В рамках клинических исследований ЭК

большая часть данных в отношении эффективности препаратов была получена от пациентов с чувствительными изолятами, в то время как пациенты, у которых были бы выделены штаммы, имеющие подтвержденную устойчивость к какому-либо ЭК, практически отсутствовали [87].

В свою очередь EUCAST разработал видоспецифичные критерии интерпретации для микафунгина в отношении *Calb*, *Cg* и *C. parapsilosis*, а для анидулафунгина, помимо вышеуказанных трех видов, также и в отношении *C. krusei* и *C. tropicalis* [88, 89]. Как уже было сказано, новые показатели клинических пограничных значений привели к появлению вариабельных результатов при сравнении результатов тестирования с помощью референтных методик, выполненных в различных лабораториях в рамках разных исследований, и наиболее выраженная межлабораторная вариабельность показателей была отмечена при тестировании *Cg* и каспофунгина [84, 90], при этом данные, получаемые в отношении микафунгина и анидулафунгина, имели меньший разброс значений, в связи с чем они рекомендованы в качестве маркеров при определении чувствительности к классу ЭК [91, 92].

Тем не менее, клиническое значение межлабораторной вариабельности получаемых результатов при тестировании чувствительности к каспофунгину методами разведений в некоторой степени компенсируется тем фактом, что на практике лаборатории в большинстве своем применяют коммерческие тест-системы, которые обладают достаточно высокой корреляцией с референтными методами применительно к значениям МПК (разброс значений в пределах двойного разведения), однако при распределении по категориям (чувствительный, умеренно резистентный и резистентный) уровень согласованности может быть ниже [93–96]. В частности, в исследовании G. Eschenauer и соавт. [93] было показано, что значения МПК для ЭК, включая каспофунгин, полученных с помощью тест-системы Sensititre™ YeastOne™, находились в пределах одного двойного разведения в отношении каждого из видов *Candida*, однако применение критериев интерпретации CLSI привело к диспропорционально более высоким показателям нечувствительности к каспофунгину среди штаммов *Cg* и *C. krusei*, в сравнении с другими ЭК. Более того, в одном из центров, принимавших участие в этом исследовании, было обнаружено отсутствие мутаций генов FKS у штаммов, которые были нечувствительны к каспофунгину, но сохраняли чувствительность к другим ЭК [70]. Е-тесты и Vitek 2, несмотря на то что в целом имеют хорошие показатели корреляции с методами разведений, требуют дальнейших исследова-

дований в отношении штаммов *Cg*, несущих мутации генов FKS [96–98].

Предикторы мутаций FKS генов и связь с исходами терапии у пациентов

Мы уже упоминали, что как для появления прорывных инфекций на фоне терапии, так и для селекции устойчивых штаммов в отдаленный период необходимо относительно длительное применение ЭК, которое, по данным ряда исследований, составляло от 7 до 450 дней (медиана 100 дней) [30, 31, 70, 76]. Среди других факторов риска выделения штаммов, несущих мутации генов FKS, следует выделить фоновые нарушения со стороны ЖКТ, трансплантацию внутренних органов и рецидивирующие системные *Candida*-инфекции [30, 36, 76]. Примерно 25% штаммов *Cg* с мутациями генов FKS устойчивы также к флуконазолу и/или амфотерицину В [77, 99], и часто в анамнезе у таких пациентов можно обнаружить терапию АМ различных классов. Имеется не так много информации о возможности появления FKS мутаций среди других не-*albicans* видов, но, по всей видимости, факторы риска будут аналогичными, что, в частности, было показано на примере случаев прорывных *C. parapsilosis*-инфекций, однако появление у таких штаммов приобретенных мутаций генов FKS описано не было [27, 70].

В рамках нескольких исследований оценивались показатели МПК и присутствие мутационных изменений в генах FKS в качестве потенциальных факторов риска неэффективности терапии ЭК у пациентов с ИК (таблица). В трех исследованиях, где были применены различные методики тестирования с использованием критериев CLSI или локальных, полученных на основании ROC-анализов (R. Shields, 2012; R. Shields, 2013) [30, 31] интерпретационных критериев, показатели неэффективности терапии среди пациентов с инфекциями, вызванными штаммами *Cg* с мутациями генов FKS, составили 47–79 и 60–90% соответственно. Чувствительность методики при определении резистентности к каспофунгину была равна 32–53% (процент пациентов, у которых имела место неэффективность терапии на фоне выделения устойчивого штамма), а специфичность составила 75–95% (процент пациентов, у которых была эффективность терапии на фоне выделения чувствительного штамма). Соответствующие показатели чувствительности и специфичности для обнаружения FKS мутаций находились в пределах 35–41% и 90–98% [30, 31, 36]. В исследовании D. Farmakiotis и соавт. [99] у пациентов с кандидемией, обусловленной штаммами *Cg*, у которых не оценивалось присутствие

мутаций генов FKS, показатели МПК каспофунгина, определявшиеся методом микроразведений (CLSI), были обратно пропорциональны показателям летальности по всем причинам к 28 дню ($p=0,001$); летальность среди пациентов, инфицированных резистентными или чувствительными штаммами *Cg* (по критериям CLSI), составила 57% (8/14) и 28% (22/79) соответственно. В большинстве проведенных исследований присутствие мутаций в генах FKS было независимым фактором риска неэффективности терапии ЭК [30, 31, 36, 99, 100]. Несмотря на то что в ряде работ было показано, что развитие резистентности *Candida* к ЭК, как правило, требует длительных и/или повторных курсов терапии препаратами данного класса, есть данные, указывающие на возможность быстрого развития устойчивости сразу после начала лечения [26, 31–33, 101–103].

На текущий момент нет документального подтверждения фактов горизонтальной передачи резистентных штаммов, что возможно связано с нарушением приспособляемости клеток, за счет снижения каталитической способности β -1,3-Д-глюкансинтетазы, утолщения клеточной стенки в ответ на стресс и др. Более того, некоторые штаммы с FKS мутациями показали более низкую вирулентность у животных, в том числе при сравнении со штаммами дикого типа с отсутствием мутационных изменений [66, 104, 105]. У пациентов с тяжелой патологией ЖКТ, являющегося основным резервуаром клеток *Candida*, которые, как правило, находятся там в составе биопленок, при появлении изменений функции иммунной системы колонизирующие штаммы становятся основными инфекционными агентами [106–110]. Одной из ключевых особенностей биопленок является способность их глюканового матрикса препятствовать проникновению АМ, что приводит к недостаточным концентрациям активного вещества [111]. В результате сохраняющейся высокой микробной нагрузки и селективного давления недостаточных концентраций возможно появление устойчивых мутантных штаммов с последующим попаданием в кровотоки и развитием системного инфекционного процесса.

Учитывая, что воздействие препарата является важным фактором риска развития устойчивости, одной из наиболее важных, с эпидемиологической точки зрения, проблем является разработка строгих подходов при профилактическом применении АМ. Это касается и ЭК, несмотря на то что официальное показание для применения с целью профилактики инфекций *Candida* в настоящий момент есть только у микафунгина (пациенты группы высокого риска

Характеристика отдельных эпизодов инфекций с неэффективностью терапии ЭК, вызванных штаммами *Cg*, имеющими мутации генов FKS

Автор, год, ссылка	Тип инфекции	Терапия	# штамма*	МПК ЭК, мг/л			Мутационные изменения	
				АНД	КСП	МИК	FKS1	FKS2
Cleary J. et al. (2008) [25]	Кандидемия	КСП	06-3169 и 06-3170	>2	>2	>2	D632E (HS1)	–
Thompson G. et al. (2008) [26]	Кандидемия	КСП	7755	4	8	4	–	F659V (HS1)
Garcia-Effron G. et al. (2010) [39]	Кандидемия	КСП	CG-C2 CG-C3	4 8	8 >16	2 >16	S629P (HS1) S663P (HS1)	– –
Chapeland-Leclerc F. et al. (2010) [29]	Кандидемия	КСП	4 и 5	–	>32	–	–	S663P
Pfeiffer C. et al. (2010) [27]	Прорывные инвазивные <i>Candida</i> -инфекции	МИК	3 5 7 8 8	8 4 4 8 4	>16 >16 4 >16 >16	8 4 4 8 4	S629P – – – –	– S663P S663F S663P S663P
Costa-de-Oliveira S. et al. (2011) [140]	Кандидемия	АНД	18-1 30-2	4 4	>32 32	4 8	P659del (HS1) S663P (HS1)	– –
Inui S. et al. (2011) [141]	Мочевые пути	МИК	НД	–	–	<2	–	F659del
Duran-Valle M. et al. (2012) [28]	Кандидемия	КСП	CL7369 CL7370	2 2	0,5 1	2 4	– –	S663P (HS1) S663P (HS1)
Shields R. et al. (2012) [30]	Кандидемия и ИАК	АНД, КСП, МИК	309 1 102 190 35 129 187	0,5 0,5 1 0,5 0,12 0,12 0,06	2 2 8 8 1 1 2	0,5 0,5 0,5 0,12 0,06 0,03 0,03	D632H (HS1) D632Y (HS1) – – – – –	– – F659del (HS1) F659del (HS1) F659L (HS1) F659L (HS1) F659L (HS1)
Shields R. et al. (2013) [31]	Штаммы из коллекции, стерильные в норме локусы	АНД, КСП, МИК	1 35 102 129 187 190 309 755 O-95 O-532	– – – – – – – – – –	2 1 8 1 2 8 2 0,5 0,25 0,12**	– – – – – – – – – –	D632Y – – – – – D632H – – – R635I	– F659L F659del F659L F659L F659del – F659S S663P –
Alexander B. et al. (2013) [32]	Кандидемия	АНД, КСП, МИК	4 (2) 7 (1) 8 (1) 9 (1) 10 (1) 16 (2) 17 (1) 18 (2)	0,12 1 1 2 2 4 2 4	0,5 0,5 4 2 2 >8 8 >8	0,12 0,25 0,25 0,5 0,5 >8 0,5 4	R665S# D632E# F659V# F625S# F625S# S663P# S663P# S663P#	
Lewis J. et al. (2013) [33]	Кандидемия	МИК	НД	0,5	1	0,5	–	F659del (HS2)
Saraya T. et al. (2013) [34]	Прорывные инвазивные <i>Candida</i> -инфекции	МИК	3 4 5	– – –	– – –	<0,015 2 4	– Конверсия гена§ Конверсия гена§	F659del, L1767 del F659del F659del

Продолжение таблицы на с. 138

Окончание таблицы

Bizzera F. et al. (2014) [35]	Прорывная кандидемия	МИК	8622A	1	1	0,5	–	S663F (HS1)
			8622B	1	1	0,5	–	S663F (HS1)
			8622C	1	1	0,5	–	S663F (HS1)
			8622D	1	1	0,5	–	S663F (HS1)
			8622E	1	1	0,5	–	S663F (HS1)
Beyda N. et al. (2014) [36]	Кандидемия	МИК	2 (1)	–	0,25	–	I634V (HS1)	–
			6 (1)	–	0,5	–	–	S663P (HS1)
			7 (1)	–	8	–	–	S663P (HS1)
			8 (1)	–	8	–	–	S663P (HS1)
			9 (1)	–	8	–	–	S663P (HS1)
			10 (1)	–	8	–	S629P (HS1)	–

Примечание. АНД – анидулафунгин, ИАК – интраабдоминальный кандидоз, КСП – каспофунгин, МИК – микафунгин, НД – нет данных, ЭК – эхинокандины.

* В работе С. Pfeiffer (2010) указаны номера пациентов; в работах В. Alexander (2013) и N. Beyda (2014) указаны номера пациентов и в скобках номера эпизодов.

** По новым критериям CLSI штамм расценивается как чувствительный.

Нет четкого указания на локализацию изменений в генах FKS1/FKS2.

§ Предполагается, что имеющий вставку ген будет кодировать белок FKS1 со следующими изменениями: M555T, V558I, L563V, V568I, T583S, H600Q, A620S и Y623del.

с трансплантацией кроветворных стволовых клеток или у которых ожидается нейтропения ≥ 10 дней). Тем не менее, в ряде практических рекомендаций рассматривается возможность использования ЭК для профилактики ИГИ у отдельных категорий пациентов, что было подтверждено результатами нескольких метаанализов, где эффективность ЭК сравнивалась с азолами [112–116]. Вполне закономерным стало появление сообщений о возникновении резистентности с развитием, в том числе, прорывных инфекций на фоне терапии ЭК [117]. Принимая во внимание, что расширение применения ЭК, безусловно, является мощным промотером селекции устойчивых штаммов *Cg*, необходимо оперировать четкими показаниями для назначения АМ данного класса.

Другой аспект проблемы поиска предикторов устойчивости нашел отражение в исследовании С. Pham и соавт. [44], где устойчивость штаммов к флуконазолу увеличивала вероятность того, что данный штамм будет устойчив также и к ЭК и наоборот, что было отмечено и в предыдущих работах [32, 77]. Возможно это связано со способностью *Cg* к быстрому развитию генетических изменений, включая точечные мутации и изменения структуры хромосом, что может быть проявлением адаптивного ответа на стрессовые изменения окружающей среды, в данном случае – применение противогрибковой терапии [118, 119.] Не исключено, что данные изменения генома, являясь механизмами адаптации, впоследствии могут достаточно быстро приводить к множественной лекарственной устойчивости у персистирующих клеток после непродолжительного периода применения терапии ЭК [120–122].

Выбор терапии при выделении штаммов *C. glabrata* с мутациями генов FKS

Несмотря на то что предшествующее применение ЭК является признанным фактором риска неэффективности терапии *Cg*-инфекции [26, 27], есть данные, указывающие на возможность ответа на терапию ЭК у пациентов, у которых выделены штаммы, имеющие мутации генов FKS [30, 32]. На основании результатов, полученных на мышиных моделях, клинический эффект при использовании ЭК зависит от типа мутационных изменений генов FKS [55]. В исследовании С. Pham и соавт. [46] было три пациента, у которых были выделены штаммы *Cg* с мутациями в генах FKS (включая два с S663P), но которые ответили на монотерапию ЭК; более того, показатель 30-дневной летальности был значительно ниже, если у пациента применялась терапия ЭК.

Выделение штамма *Cg* с множественной резистентностью может обусловить трудности в плане выбора терапии у конкретного пациента. Несмотря на то что, по данным текущих исследований в России, ЭК демонстрируют очень высокую активность [46, 48], нельзя исключить, что в стационарах с высоким потреблением препаратов данного класса выделение *Cg* у пациентов с терапией ЭК в анамнезе может сопровождаться сниженной чувствительностью или устойчивостью штаммов к одному или более классу АМ. В данной ситуации чаще всего единственной альтернативой для терапии остаются полиены, для которых существуют проблемы с переносимостью. Это важно, учитывая высокий риск выделение *Cg* у соматически тяжелых пациентов, когда переносимость терапии является одной из важных составляющих [15, 123, 124]. Вероятность

того, что азолы второго поколения будут активны, существует, но если речь идет о выделении штамма, который обладает устойчивостью и к ЭК, и к ранним азолам, есть риск отсутствия их активности. В исследовании M. Castanheira и соавт. [125] в рамках программы SENTRY количество изолятов *Cg* с устойчивостью к ЭК составило 2,1–3,1% в Северной Америке и 1% в Европе, в то время как к флуконазолу и вориконазолу в Северной Америке были устойчивы 13,5 и 15,6%, а в Европе – 4,1 и 5,1% штаммов *Cg* соответственно.

Учитывая концентрационно-зависимое действие ЭК в отношении *Candida*, доклинические, фармакокинетические и фармакодинамические исследования подтверждают, что применение высоких доз с большими интервалами введения сопровождается лучшими исходами на фоне более высоких концентраций препаратов в сыворотке, что в частности было показано при использовании микафунгина для терапии кандидоза пищевода [126]. В исследовании на животной модели с диссеминированным кандидозом введение микафунгина один раз в неделю сопровождалось эффективностью, одинаковой при сравнении с его ежедневным применением [127]. Увеличение стандартных терапевтических доз ЭК было предметом обсуждений при ряде состояний, связанных с фармакокинетическими особенностями ЭК, например при инфекциях с поражением центральной нервной системы [128]. Тем не менее в недавнем исследовании M. Doman и соавт. [129], где оценивалась активность *in vitro* и *in vivo* (мышинная модель с индуцированной нейтропенией) каспофунгина в разных дозах в отношении штаммов *Cg* дикого типа, референтного штамма ATCC 90030, а также двух изолятов, резистентных к ЭК с мутациями генов FKS, не было отмечено влияния дозы на показатели активности препарата. Возможно, что данная стратегия могла бы быть применена при терапии соответствующих клинических форм *Candida*-инфекций. Помимо этого, развитие резистентности будет менее вероятно, если применение более высоких доз будет приводить к более длительному сохранению диапазона концентраций, предупреждающих появление мутантных штаммов [130, 131].

Безусловно, принимая во внимание потенциальную возможность выделения полирезистентных штаммов *Cg*, необходим поиск новых мишеней действия АМ. Среди препаратов новых групп, которые уже находятся в стадии разработки, необходимо выделить производное ариламида (Т-2307, Toyama Chemical Co.), ингибитор синтеза гликозилфосфатидилинозитола (Е-1210, Eisai Co.), а также ингибитор деацетилазы гистонов

(MGCD290, MethylGene Inc.). Несмотря на отсутствие точной информации о возможности и сроках появления этих препаратов на рынке, есть данные, которые позволяют говорить о их высокой активности в отношении, в том числе, полирезистентных штаммов грибов рода *Candida*.

Т-2307, механизм действия которого связан с нарушением функции мембран митохондрий, обладает высокой активностью в отношении грибов рода *Candida* (МПК 0,00025–0,0078 мг/л), *Cryptococcus neoformans* (МПК 0,0039–0,0625 мг/л) и грибов рода *Aspergillus* (МПК 0,0156–4 мг/л), включая и штаммы *Candida*, резистентные к азолам и ЭК [132]. В исследовании N. Wiederhold и соавт. [133] препарат проявил высокую активность в отношении ЭК-резистентных штаммов *Candida*, при усредненных показателях МПК на уровне 0,0083 мг/л, что также было подтверждено во второй части исследования с использованием животных моделей. В настоящее время препарат находится в процессе подготовки к исследованиям I фазы на территории США [134].

Е-1210 обладает широким спектром активности, включая полирезистентные штаммы *Candida* (МПК $\leq 0,008$ –0,06 мг/л), кроме *C. krusei* (МПК 2 – >32 мг/л), и *Aspergillus* (МПК 0,008–0,03 мг/л). В отношении штаммов *Candida* был обнаружен синергизм действия Е-1210 с флуконазолом, вориконазолом и амфотерицином В [135]. В исследовании N. Wiederhold и соавт. [136], где Е-1210 применялся для терапии экспериментального ИК, вызванного устойчивыми штаммами *Calb*, была показана его высокая *in vitro* и *in vivo* активность (10 и 40 мг/кг два раза в сутки) в сравнении с терапией каспофунгином (10 мг/кг/сут).

В исследовании M. Pfaller и соавт. MGCD290 в комбинации с ЭК продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении штаммов *Candida*, устойчивых к ЭК [137]. До этого уже была показана способность к синергизму с азоловыми АМ, в том числе и в отношении азолрезистентных изолятов [138]. Препарат прошел клинические исследования I фазы, а также есть данные о его применении в комбинации с флуконазолом только у пациентов с тяжелым вульвовагинальным кандидозом в рамках исследования II фазы, но в котором не было отмечено повышения эффективности терапии в случае комбинации MGCD290 с флуконазолом у данной категории пациентов [139].

Выводы и перспективы

На основании вышеизложенного можно сделать несколько основных выводов. Во-первых, частота встречаемости мутаций генов FKS в целом

остаётся низкой среди клинических штаммов *Candida. Во-вторых*, наиболее часто данные мутационные изменения возникают среди *Cg*, реже среди *Calb. В-третьих*, в подавляющем большинстве случаев данные штаммы выделяются от пациентов, получавших длительную (недели, месяцы) терапию ЭК, как в анамнезе, так и на фоне нее в виде прорывных инфекций. *В-четвертых*, на основании данных проведенных корреляционных исследований не всегда удается проследить четкую связь между присутствием мутационных изменений в генах FKS и клинической неэффективностью, что может указывать на влияние других факторов со стороны пациента, применяемой терапии, а также других механизмов формирования устойчивости, для чего необходимы дальнейшие исследования с целью оценки фенотипических и генотипических особенностей штаммов и показателей эффективности терапии у различных категорий пациентов.

Можем ли мы говорить сегодня о том, что лабораториям необходимо рутинно тестировать все выделяемые штаммы *Cg* к ЭК и при обнаружении резистентности пытаться определить присутствие мутационных изменений? Наверное, нет. Единственным исключением, которое скорее всего допустимо для стационаров с высоким потреблением ЭК, является неэффективность начальной терапии ЭК или возникновение прорывных грибковых инфекций при применении препаратов этого класса. В данной ситуации особое внимание должно быть уделено случаям выделения *Cg* из стерильных локусов у пациентов, имеющих в анамнезе длительную терапию ЭК. В качестве суррогатного маркера присутствия мутаций генов FKS возможно использование значений МПК. Принимая во внимание сложности с постановкой методов разведений, а также определенные проблемы при определении чувствительности с помощью них к каспофунгину, коммерческие тест-системы, например Sensititre™ YeastOne™, на данном этапе могут быть использованы в качестве основной суррогатной методики для рутинного применения, позволяющие предполо-

жить присутствие подобных мутационных изменений у штаммов *Cg*. Вполне возможно, что разработка подходов, направленных на прямую идентификацию соответствующих мутационных изменений в пределах генов FKS, позволит избежать противоречий, связанных с определением чувствительности классическими методами, что еще более оправдано для ЭК, учитывая прямую корреляцию между присутствием отдельных мутаций и риском клинической неэффективности терапии, что подтверждается микробиологическими, доклиническими и клиническими данными [30, 79].

При наличии соответствующих возможностей центры с высоким потреблением ЭК должны проводить постоянный эпидемиологический мониторинг, как в отношении видового состава патогенов, так и профиля их чувствительности. Для этого лаборатории должны быть осведомлены об особенностях тестирования ЭК, которые были обсуждены выше, а также о текущих критериях интерпретации. Растущие возможности генетических методик могут быть применены в эпидемиологических исследованиях, в рамках которых постоянный сбор информации в отношении корреляции между показателями МПК, определенными мутационными изменениями генов FKS у *Cg* и данными о клинической эффективности проводимой терапии являются ключевыми составляющими, что в дальнейшем может стать основой корректировки критериев интерпретации при определении чувствительности.

Разработка и внедрение программ политики применения противогрибковых препаратов в стационарах, безусловно, должны оказать положительное влияние на предупреждение появления штаммов *Candida*, устойчивых к ЭК, за счет снижения необоснованного применения противогрибковых препаратов и постоянного контроля за эпидемиологической ситуацией на национальном и локальном уровне, особенно в стационарах, где широко используются АМ. Это позволит, в том числе, сохранить позицию ЭК в качестве препаратов первой линии для терапии системных *Candida*-инфекций.

Литература

1. Diekema D., Arbefeville S., Boyken L., et al. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Micr Infec Dis* 2012; 73:45-8.
2. Cleveland A., Harrison L., Farley M., et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One* 2015; 10:e0120452.
3. Pfaller M., Andes D., Diekema D., et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-*albicans* species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004-2008. *PLoS One* 2014; 9(7):e101510.
4. Anderson H. Yeast-like fungi of the human intestinal tract. *J Infect Dis* 1917; 21:341-86.
5. Bolotin-Fukuhara M., Fairhead C. *Candida glabrata*: a deadly companion? *Yeast Chichester Engl* 2014; 31:279-88.

6. Plaut A. Human infection with *Cryptococcus glabratus*; report of case involving uterus and fallopian tube. *Am J Clin Pathol* 1950; 20:377-80.
7. Grimley P., Wright L., Jennings A. *Torulopsis glabrata* infection in man. *Am J Clin Pathol* 1965; 43:216-23.
8. Hazen K. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:462-78.
9. Kurtzman C., Robnett C. Identification and phylogeny of ascomycetous yeasts from analysis of nuclear large subunit (26S) ribosomal DNA partial sequences. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1998; 73:331-71.
10. Mayer F., Wilson D., Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence* 2013; 4:119-28.
11. Roetzer A., Gratz N., Kovarik P., et al. Autophagy supports *Candida glabrata* survival during phagocytosis. *Cell Microbiol* 2010; 12:199-216.
12. Cormack B., Ghorri N., Falkow S. An adhesin of the yeast pathogen *Candida glabrata* mediating adherence to human epithelial cells. *Science* 1999; 285:578-82.
13. Roetzer A., Gabaldon T., Schuller C. From *Saccharomyces cerevisiae* to *Candida glabrata* in a few easy steps: important adaptations for an opportunistic pathogen. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 314:1-9.
14. Ghannoum M., Jurevic R., Mukherjee P., et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog* 2010; 6:e1000713.
15. Malani A., Psarros G., Malani P., et al. Is age a risk factor for *Candida glabrata* colonisation? *Mycoses* 2011; 54:531-7.
16. Pfaller M., Messer S., Hollis R., et al. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location in the United States in 2001 to 2007. *J Clin Microbiol* 2009; 47(10):3185-90.
17. Pfaller M., Diekema D., Gibbs D., et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1366-77.
18. Lyon G., Karatela S., Sunay S., Adiri Y. Antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from the *Candida* surveillance study. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1270-5.
19. Lortholary O., Desnos-Ollivier M., Sitbon K., et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:532-8.
20. Pappas P., Kauffman C., Andes D., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):e1-e50.
21. Cornely O., Bassetti M., Calandra T., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7:19-37.
22. Ullmann A., Akova M., Herbrecht R., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7:53-67.
23. Lockhart S., Iqbal N., Cleveland A., et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol* 2012; 50:3435-42.
24. Diekema D. Use of epidemiological cutoff values to examine 9-year trends in susceptibility of *Candida* species to anidulafungin, caspofungin, and micafungin. *J Clin Microbiol* 2011; 49:624-9.
25. Cleary J., Garcia-Effron G., Chapman S., Perlin D. Reduced *Candida glabrata* susceptibility secondary to an FKS1 mutation developed during candidemia treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2263-5.
26. Thompson G., Wiederhold N., Vallor A., et al. Development of caspofungin resistance following prolonged therapy for invasive candidiasis secondary to *Candida glabrata* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3783-5.
27. Pfeiffer C., Garcia-Effron G., Zaas A., et al. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2373-80.
28. Durán-Valle M., Gago S., Gómez-López A., et al. Recurrent episodes of candidemia due to *Candida glabrata* with a mutation in hot spot 1 of the FKS2 gene developed after prolonged therapy with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(6):3417-9.
29. Chapeland-Leclerc F., Hennequin C., Papon N., et al. Acquisition of flucytosine, azole, and caspofungin resistance in *Candida glabrata* bloodstream isolates serially obtained from a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Antimicrob. Agents Chemother* 2012; 54:1360-2.
30. Shields R., Nguyen M., Press E., et al. The presence of an FKS mutation rather than MIC is an independent risk factor for failure of echinocandin therapy among patients with invasive candidiasis due to *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4862-9.
31. Shields R., Nguyen M., Press E., Updike C., Clancy C. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(8):3528-35.
32. Alexander B., Johnson M., Pfeiffer C., et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56(12):1724-32.
33. Lewis J. 2nd, Wiederhold N., Wickes B., Patterson T., Jorgensen J. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(9):4559-61.
34. Saraya T., Tanabe K., Araki K., et al. Breakthrough invasive *Candida glabrata* in patients on micafungin: a novel FKS gene conversion correlated with sequential elevation of MIC. *J Clin Microbiol* 2014; 52(7):2709-12.
35. Bizerra F., Jimenez-Ortigosa C., Souza A., et al. Breakthrough candidemia due to multidrug-resistant

- Candida glabrata* during prophylaxis with a low dose of micafungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(4):2438-40.
36. Beyda N., John J., Kilic A., et al. FKS mutant *Candida glabrata*: risk factors and outcomes in patients with candidemia. *Clin Infect Dis* 2014; 59(6):819-25.
 37. Park S., Kelly R., Kahn J., et al. Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3264-73.
 38. Perlin D. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat* 2007; 10:121-30.
 39. Garcia-Effron G., Chua D., Tomada J., et al. Novel FKS mutations associated with echinocandin resistance in *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2225-7.
 40. Pfaller M., Boyken L., Hollis R., et al. *In vitro* susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46(1):150-6.
 41. Pfaller M., Castanheira M., Messer S., Moet G., Jones R. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69(1):45-50.
 42. Pfaller M., Rhomberg P., Messer S., Jones R., Castanheira M. Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents' susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 82(4):303-13.
 43. Xiao M., Fan X., Chen S., et al. Antifungal susceptibilities of *Candida glabrata* species complex, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* species complex and *Candida tropicalis* causing invasive candidiasis in China: 3 year national surveillance. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(3):802-10.
 44. Pham C., Iqbal N., Bolden C., et al. Role of FKS Mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(8):4690-6.
 45. Castanheira M., Woosley L., Messer S., et al. Frequency of fks mutations among *Candida glabrata* isolates from a 10-year global collection of bloodstream infection isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:577-80.
 46. Pham C., Bolden C., Kuykendall R., Lockhart S. Development of a Luminex-based multiplex assay for detection of mutations conferring resistance to echinocandins in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2014; 52:790-5.
 47. Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T., et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. Proceedings of the 25th ECCMID, Copenhagen, April 25-28, 2015. Abstr. EV0945.
 48. Gracheva A., Kliasova G., Fedorova N., et al. *In vitro* activity of caspofungin against *Candida* spp. isolated from blood in hematological and ICU patients in Russia. Proceedings of 50th ICAAC, Boston, USA, 2010. M-385.
 49. Perlin D. Current perspectives on echinocandin class drugs. *Future Microbiol* 2011; 6:441-57.
 50. Arendrup M., Perlin D. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:484-92.
 51. Garcia-Effron G., Park S., Perlin D. Correlating echinocandin MIC and kinetic inhibition of FKS1 mutant glucan synthases for *Candida albicans*: implications for interpretive breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:112-22.
 52. Garcia-Effron G., Lee S., Park S., et al. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3-beta-D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3690-9.
 53. Garcia-Effron G., Katiyar S., Park S., et al. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2305-12.
 54. Slater J., Howard S., Sharp A., et al. Disseminated Candidiasis caused by *Candida albicans* with amino acid substitutions in FKS1 at position Ser645 cannot be successfully treated with micafungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3075-83.
 55. Arendrup M., Perlin D., Jensen R., et al. Differential *in vivo* activities of anidulafungin, caspofungin, and micafungin against *Candida glabrata* isolates with and without FKS resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2435-42.
 56. Lepak A., Castanheira M., Diekema D., et al. Optimizing echinocandin dosing and susceptibility breakpoint determination via *in vivo* pharmacodynamics evaluation against *Candida glabrata* with and without FKS mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:5875-82.
 57. Kuse E., Chetchotisakd P., da Cunha C., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519-27.
 58. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-9.
 59. Reboli A., Rotstein C., Pappas P., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472-82.
 60. Cowen L., Sanglard D., Howard S., Rogers P., Perlin D. Mechanisms of antifungal drug resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 5:pii:a019752.
 61. Kelly S., Lamb D., Kelly D., et al. Resistance to fluconazole and cross-resistance to amphotericin B in *Candida albicans* from AIDS patients caused by defective sterol delta5,6-desaturation. *FEBS Lett* 1997; 400:80-2.
 62. Johnson M., Katiyar S., Edlind T. A new Fks hotspot for acquired echinocandin resistance in yeast, and its con-

- tribution to intrinsic resistance of *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3774-81.
63. Katiyar S., Edlind T. Role for Fks1 in the intrinsic echinocandin resistance of *Fusarium solani* as evidenced by hybrid expression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1772-8.
64. Slater J., Howard S., Sharp A., et al. Disseminated candidiasis caused by *Candida albicans* with amino acid substitutions in Fks1 at position Ser645 cannot be successfully treated with micafungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3075-83.
65. Wiederhold N., Najvar L., Bocanegra R., Kirkpatrick W., Patterson T. Caspofungin dose escalation for invasive candidiasis due to resistant *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3254-60.
66. Katiyar S., Alastruey-Izquierdo A., Healey K., Johnson M., Perlin D., Edlind T. Fks1 and Fks2 are functionally redundant but differentially regulated in *Candida glabrata*: implications for echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:6304-9.
67. Eng W., Faucette L., McLaughlin M., et al. The yeast FKS1 gene encodes a novel membrane protein, mutations in which confer FK506 and cyclosporin A hypersensitivity and calcineurin-dependent growth. *Gene* 1994; 151:61-71.
68. Li H., Chen Z., Zhang C., et al. Resistance reversal induced by a combination of fluconazole and tacrolimus (FK506) in *Candida glabrata*. *J Med Microbiol* 2015; 64(Pt 1):44-52.
69. Castanheira M., Woosley L., Diekema D., et al. Low prevalence of fks1 hot spot 1 mutations in a worldwide collection of *Candida* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2655-9.
70. Shields R., Nguyen M., Press E., et al. Rate of FKS mutations among consecutive *Candida* isolates causing bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(12):7465-70.
71. Guinea J., Zaragoza O., Escribano P., et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:1529-37.
72. Jensen R., Justesen U., Rewes A., et al. Echinocandin failure case due to a previously unreported FKS1 mutation in *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:3550-2.
73. Prigitano A., Esposito M., Cogliati M., et al. Acquired echinocandin resistance in a *Candida krusei* blood isolate confirmed by mutations in the fks1 gene. *New Microbiol* 2014; 37:237-40.
74. Jensen R., Johansen H., Arendrup M. Stepwise development of a homozygous S80P substitution in Fks1p, conferring echinocandin resistance in *Candida tropicalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:614-7.
75. Garcia-Effron G., Kontoyiannis D., Lewis R., et al. Caspofungin-resistant *Candida tropicalis* strains causing breakthrough fungemia in patients at high risk for hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4181-3.
76. Shields R., Nguyen M., Press E., et al. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:7601-5.
77. Pfaller M., Castanheira M., Lockhart S., et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199-203.
78. Zimbeck A., Iqbal N., Ahlquist A., et al. FKS mutations and elevated echinocandin MIC values among *Candida glabrata* isolates from U.S. population-based surveillance. *Antimicrob. Agents Chemother* 2012; 54:5042-7.
79. Perlin D. Echinocandin resistance, susceptibility testing and prophylaxis: implications for patient management. *Drugs* 2014; 74:1573-85.
80. Available from: www.clsi.org.
81. Available from: www.eucast.org.
82. Pfaller M., Espinel-Ingroff A., Bustamante B., et al. Multicenter study of anidulafungin and micafungin MIC distributions and epidemiological cutoff values for eight *Candida* species and the CLSI M27-A3 broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:916-22.
83. Pfaller M., Messer S., Woosley L., Jones R., Castanheira M. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *J Clin Microbiol* 2013; 51:2571-81.
84. Espinel-Ingroff A., Arendrup M., Pfaller M., et al. Interlaboratory variability of Caspofungin MICs for *Candida* spp. Using CLSI and EUCAST methods: should the clinical laboratory be testing this agent? *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(12):5836-42.
85. Pfaller M., Diekema D., Ostrosky-Zeichner L., et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol* 2008; 46:2620-9.
86. Andes D., Diekema D., Pfaller M., et al. *In vivo* comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2497-506.
87. Pfaller M., Diekema D., Andes D., et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat* 2011; 14:164-76.
88. Arendrup M., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., Hope W. Breakpoints for antifungal agents: an update from EUCAST focussing on echinocandins against *Candida* spp. and triazoles against *Aspergillus* spp. *Drug Resist Updat* 2013; 16:81-95.
89. Arendrup M., Rodriguez-Tudela J., Lass-Flörl C., et al. EUCAST technical note on anidulafungin. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:E18-20.
90. Ben-Ami R., Hilerowicz Y., Novikov A., Giladi M. The impact of new epidemiological cutoff values on *Candida*

- glabrata* resistance rates and concordance between testing methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79:209-13.
91. Pfaller M., Messer S., Diekema D., Jones R., Castanheira M. Use of micafungin as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to caspofungin among 3,764 clinical isolates of *Candida* by use of CLSI methods and interpretive criteria. *J Clin Microbiol* 2014; 52:108-14.
 92. Pfaller M., Diekema D., Jones R., Castanheira M. Use of anidulafungin as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to caspofungin among 4,290 clinical isolates of *Candida* by using CLSI methods and interpretive criteria. *J Clin Microbiol* 2014; 52:3223-9.
 93. Eschenauer G., Nguyen M., Shoham S., et al. Real-world experience with echinocandin MICs against *Candida* species in a multicenter study of hospitals that routinely perform susceptibility testing of bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:1897-906.
 94. Pfaller M., Diekema D., Procop G., et al. Multicenter evaluation of the new Vitek 2 yeast susceptibility test using new CLSI clinical breakpoints for fluconazole. *J Clin Microbiol* 2014; 52:2126-30.
 95. Arendrup M., Pfaller M. Caspofungin Etest susceptibility testing of *Candida* species: risk of misclassification of susceptible isolates of *C. glabrata* and *C. krusei* when adopting the revised CLSI caspofungin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:3965-8.
 96. Pfaller M., Chaturvedi V., Diekema D., et al. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of the echinocandins against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73:365-8.
 97. Bourgeois N., Laurens C., Bertout S., et al. Assessment of caspofungin susceptibility of *Candida glabrata* by the Etest®, CLSI, and EUCAST methods, and detection of FKS1 and FKS2 mutations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(7):1247-52.
 98. Astvad K., Perlin D., Johansen H., Jensen R., Arendrup M. Evaluation of caspofungin susceptibility testing by the new Vitek 2 AST-YS06 yeast card using a unique collection of FKS wild-type and hot spot mutant isolates, including the five most common candida species. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(1):177-82.
 99. Farmakiotis D., Tarrand J., Kontoyiannis D. Drug-resistant *Candida glabrata* infection in cancer patients. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:1833-40.
 100. Wang E., Farmakiotis D., Yang D., et al. The ever-evolving landscape of candidaemia in patients with acute leukaemia: nonsusceptibility to caspofungin and multidrug resistance are associated with increased mortality. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2362-8.
 101. Shields R., Nguyen M., Press E., et al. Anidulafungin and micafungin minimum inhibitory concentration breakpoints are superior to caspofungin for identifying FKS mutant *Candida glabrata* and echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:6361-5.
 102. Fekkar A., Dannaoui E., Meyer I., et al. Emergence of echinocandin-resistant *Candida* spp. in a hospital setting: a consequence of 10 years of increasing use of antifungal therapy? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:1489-96.
 103. Fekkar A., Meyer I., Brossas J., et al. Rapid emergence of echinocandin resistance during *Candida kefyr* fungemia treatment with caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2380-2.
 104. Ben-Ami R., Garcia-Effron G., Lewis R., et al. The fitness and virulence cost of fks1 mutations causing echinocandin-resistance in *Candida albicans*. *J Infect Dis* 2011; 204:626-35.
 105. Klotz U., Schmidt D., Willinger B., et al. Echinocandin resistance and population structure of invasive *Candida glabrata* isolates from two university hospitals in Germany and Austria. *Mycoses* 2016 Jan 25. [Epub ahead of print]
 106. Magill S., Swoboda S., Shields C., et al. The epidemiology of *Candida* colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2009; 249:657-65.
 107. Miranda L., van der Heijden I., Costa S., et al. *Candida* colonization as a source for candidaemia. *J Hosp Infect* 2009; 72:9-16.
 108. Voss A., Hollis R., Pfaller M., Wenzel R., Doebbeling B. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994; 32:975-80.
 109. Richet H., Andremont A., Tancrede C., Pico J., Jarvis W. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis* 1991; 13:211-5.
 110. Harriott M., Noverr M. Importance of *Candida*-bacterial polymicrobial biofilms in disease. *Trends Microbiol* 2011; 19:557-63.
 111. Mitchell K., Taff H., Cuevas M., et al. Role of matrix beta-1,3-glucan in antifungal resistance of non-*albicans* *Candida* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:1918-20.
 112. Scott L. Micafungin: a review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive *Candida* infections. *Drugs* 2012; 72:2141-65.
 113. de la Torre P., Reboli A. Micafungin: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2014; 9:27-39.
 114. Chou L., Lewis R., Ippoliti C., Champlin R., Kontoyiannis D. Caspofungin as primary antifungal prophylaxis in stem cell transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2007; 27:1644-50.
 115. Mattiuzzi G., Alvarado G., Giles F., et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:143-7.
 116. Ziakas P., Kourbeti I., Mylonakis E. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clin Ther* 2014; 36:292-306.e1.
 117. Ruggero M., Topal J. Development of echinocandin-resistant *Candida albicans* candidemia following brief prophylactic exposure to micafungin therapy. *Transpl Infect Dis* 2014; 16:469-72.

118. Ferrari S., Ischer F., Calabrese D., et al. Gain of function mutations in CgPDR1 of *Candida glabrata* not only mediate antifungal resistance but also enhance virulence. *PLoS Pathol* 2009; 5:e1000268.
119. Muller H., Thierry A., Coppee J., et al. Genomic polymorphism in the population of *Candida glabrata*: gene copy-number variation and chromosomal translocations. *Fungal Genet Biol* 2009; 46:264-76.
120. Krogh-Madsen M., Arendrup M., Heslet L., Knudsen J. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin Infect Dis* 2006; 42:938-44.
121. Hull C., Parker J., Bader O., et al. Facultative sterol uptake in an ergosterol-deficient clinical isolate of *Candida glabrata* harboring a missense mutation in ERG11 and exhibiting cross-resistance to azoles and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4223-32.
122. Khan Z., Ahmad S., Al-Obaid I., et al. Emergence of resistance to amphotericin B and triazoles in *Candida glabrata* vaginal isolates in a case of recurrent vaginitis. *J Chemother* 2008; 20:488-91.
123. Malani A., Hmoud J., Chiu L., et al. *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 2005; 41:975-81.
124. Pfaller M., Diekema D., Jones R., Messer S., Hollis R. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002; 40:852-6.
125. Castanheira M., Messer S., Jones R., Farrell D., Pfaller M. Activity of echinocandins and triazoles against a contemporary (2012) worldwide collection of yeast and moulds collected from invasive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(4):320-6.
126. Andes D., Reynolds D., Van Wart S., et al. Clinical pharmacodynamic index identification for micafungin in esophageal candidiasis: dosing strategy optimization. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(11):5714-6.
127. Gumbo T., Drusano G., Liu W., et al. Once-weekly micafungin therapy is as effective as daily therapy for disseminated candidiasis in mice with persistent neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(3):968-74.
128. Smith P., Walsh T., Hope W., et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(5):412-5.
129. Domán M., Kovács R., Perlin D., et al. Dose escalation studies with caspofungin against *Candida glabrata*. *J Med Microbiol* 2015; 64(9):998-1007.
130. Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(1):11-7.
131. Drlica K., Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 2007; 44(5):681-8.
132. Mitsuyama J., Nomura N., Hashimoto K., et al. In vitro and in vivo antifungal activities of T-2307, a novel arylamidine. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4):1318-24.
133. Wiederhold N., Najvar L., Fothergill A., et al. The novel arylamidine T-2307 demonstrates in vitro and in vivo activity against echinocandin-resistant *Candida glabrata*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(3):692-5.
134. Available from: <http://www.toyama-chemical.co.jp/>.
135. Miyazaki M., Horii T., Hata K., et al. In vitro activity of E1210, a novel antifungal, against clinically important yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(10):4652-8.
136. Wiederhold N., Najvar L., Fothergill A., et al. The investigational agent E1210 is effective in treatment of experimental invasive candidiasis caused by resistant *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(1):690-2.
137. Pfaller M., Rhomberg P., Messer S., Castanheira M. In vitro activity of a Hos2 deacetylase inhibitor, MGCD290, in combination with echinocandins against echinocandin-resistant *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 81(4):259-63.
138. Pfaller M., Messer S., Georgopapadakou N., et al. Activity of MGCD290, a Hos2 histone deacetylase inhibitor, in combination with azole antifungals against opportunistic fungal pathogens. *J Clin Microbiol* 2009; 47(12):3797-804.
139. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01497223. Available from: www.clinicaltrials.gov.
140. Costa-de-Oliveira S., Marcos Miranda I., Silva R., et al. FKS2 mutations associated with decreased echinocandin susceptibility of *Candida glabrata* following anidulafungin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1312-4.
141. Inui S., Nakamura T., Tanabe K., et al. [A case of micafungin-hyposensitive *Candida glabrata* due to FKS2 gene mutation]. *Kansenshogaku Zasshi* 2011; 85(1):49-53.

Мониторинг первичной антибиотикорезистентности штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных в республике Татарстан в 2008–2013 гг.

О.К. Поздеев^{1,2}, Л.Г. Морозова¹, А.О. Поздеева¹, Ю.В. Валеева², П.Е. Гуляев²

¹ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия

² ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Изучена частота обнаружения *H. pylori* в биоптатах слизистой антрального отдела желудка у 869 больных гастритами и язвенной болезнью желудка в Республике Татарстан в течение 2008–2013 гг. Инфицированность среди обследованных пациентов составила 45,5%. Изучение чувствительности изолятов *H. pylori* к антибактериальным препаратам проводилось диско-диффузионным методом. Установлено, что на протяжении всех лет исследования бактерии, выделенные от пациентов в обеих группах, проявляли высокую чувствительность к кларитромицину, амоксициллину, ципрофлоксацину

и тетрациклину. В 2008 г. количество устойчивых к кларитромицину штаммов, выделенных от пациентов с гастритами, составило в среднем 3,8%, в 2013 г. — 4,7%, количество чувствительных к метронидазолу составила соответственно 57,4 и 37%. Среди изолятов *H. pylori*, выделенных от больных язвенной болезнью желудка, устойчивыми к кларитромицину в 2008 г. были 5,3%, в 2013 г. — 8,4%, к метронидазолу — 30,3 и 24,6% соответственно.

Ключевые слова: *H. pylori*, антибиотикорезистентность, диско-диффузионный метод.

Primary Antimicrobial Resistance among *Helicobacter pylori* Isolated in the Republic of Tatarstan in the 2008-2013

O.K. Pozdeev^{1,2}, L.G. Morozova¹, A.O. Pozdeeva¹, Yu.V. Valeeva², P.E. Gulyaev²

¹ Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia

This study was aimed to determine isolation rate of *H. pylori* from gastric mucosal biopsies in 869 patients with chronic gastritis and gastric peptic ulcers in Republic of Tatarstan during the 2008–2013. A total of 45.5% of gastric biopsy samples were positive for *H. pylori*. Antimicrobial susceptibility testing for *H. pylori* was performed by disk diffusion method. Over the study period, *H. pylori* isolated from patients in the both populations were susceptible to clarithromycin, amoxicillin, ciprofloxacin, and tetracycline. In 2008 and 2013, clarithromy-

cin resistance among isolates from patients with chronic gastritis was 3.8% and 4.7%, respectively. In contrast, the only 57.4% and 37% isolates were susceptible to metronidazole. In 2008 and 2013, clarithromycin resistance among *H. pylori* isolated from patients with gastric peptic ulcer was 5.3% and 8.4%, respectively; metronidazole resistance was 30.3% and 24.6%, respectively.

Key words: *H. pylori*, antimicrobial resistance, disk diffusion method.

Контактный адрес:

Павел Евгеньевич Гуляев

Эл. почта: gulyaev.pavel90@gmail.com

Колонизация организма человека *Helicobacter pylori* рассматривается как одна из наиболее распространенных инфекций человека. Исследования, проведенные в разных странах, показывают, что инфицированность *H. pylori* населения в отдельных регионах может достигать 9% [1, 2]. В Российской Федерации в 2008–2010 гг. в различных регионах она составляла 56–88% [3, 4].

Относительно роли микроорганизма в развитии заболеваний человека существует большой объем данных, в том числе и противоречивых. К настоящему времени можно считать установленной этиологическую значимость *H. pylori* в развитии 65–80% случаев антрального неатрофического хронического гастрита (типа В), 12–15% случаев — *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни, 0,8–1% случаев дистального рака желудка и 0,5% случаев MALT-лимфомы желудка низкой степени злокачественности [5–7]. *H. pylori*-ассоциированные заболевания требуют проведения медицинских мероприятий, направленных на элиминацию этого микроорганизма. Однако, с началом внедрения схем эрадикационной терапии гастроэнтерологи стали сталкиваться с неудачами при ее проведении, обусловленной в большинстве случаев быстро развивающейся антибиотикорезистентностью *H. pylori* [8–10]. К сожалению, до настоящего времени в РФ не проводят многоцентровые исследования по изучению распространения устойчивости хеликобактера. В результате, эрадикационную терапию обычно назначают эмпирически, руководствуясь, в лучшем случае, рекомендациями «Маастрихтских Консенсусов». Таким образом, изучение динамики распространения антибиотикорезистентности среди различных изолятов *H. pylori* в различных регионах РФ представляет научно-практический интерес.

Цель исследования — изучить динамику антибиотикорезистентности у изолятов *H. pylori*, выделенных в г. Казани и г. Набережные Челны среди пациентов с различной гастродуоденальной патологией.

Материал и методы исследования

Нами обследовано 869 пациентов в возрасте от 19 до 84 лет (из них мужчин — 551, женщин — 318), в разное время обращавшихся в Центр хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при ГАУЗ «Городская больница № 11» (г. Казань), гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ «Городская больница № 7» (г. Казань), лечебно-диагностический центр ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войны» (г. Казань), «Клинический госпиталь медико-санитарной части МВД РТ» (г. Казань), ГАУЗ «Городская больница № 2» (г. Набережные

Челны) для эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Все пациенты имели клинические признаки гастрита и язвы желудка, подтвержденные данными фиброгастродуоденоскопии. Всем обратившимся диагноз был поставлен первично и ранее они не получали эрадикационной терапии.

Материалом для исследования служили биоптаты слизистой оболочки, отобранные у больных во время проведения ФЭГДС из антрального отдела желудка и 12-перстной кишки. Образцы отбирали из области патологии и прилегающей визуально неизменной слизистой.

От каждого больного брали по два биоптата слизистой желудка средним весом 5 мг, первый — для первичной микроскопии в мазках, второй — для бактериологических исследований. Эту величину учитывали при расчете уровня обсемененности. Биоптаты помещали в 3–5 мл полужидкой тиогликолевой транспортной среды и немедленно доставляли в лабораторию. Для первичной микроскопии один биоптат стерильно разделяли на 2 части. Из одной части готовили два «раздавленных» мазка, не слишком растирая, чтобы не нарушить естественного расположения бактерий, клеточных элементов и слизи, фиксировали над пламенем горелки и окрашивали разведенным фуксином Пфайфера и по Граму. Мазки просматривали в светооптическом микроскопе под иммерсией. Вторую часть биоптата исследовали в Слю-тесте на уреазную активность по методу, предложенному Б.Д. Старостиним и А.В. Петрутиком [11], модифицированному внесением в пробирки под пробку индикаторных бумажек, пропитанных реактивом Круппа для выявления аммиака. Каждую пробу сопровождали контролем среды на отсутствие неспецифического щелочения. Пробы инкубировали от 30–60 мин до 3–24 ч при 37 °С.

Для выделения культур *H. pylori* второй биоптат гомогенизировали в 1 мл физиологического раствора и высевали на плотные питательные среды в объеме одной капли (0,05 мл). В качестве питательных сред использовали эритрит-кровяной агар с эритроцитами барана и с 2 мкг/мл амфотерицина В (Oxoid Ltd, Великобритания). В исследованиях, проведенных после 2012 года, эритрит-кровяной агар дополняли внесением 5% эмбриональной телячьей сыворотки (Serva, Германия). Посевы инкубировали в течение 5 суток в микроаэрофильных условиях (10% CO₂, 5% O₂) при 37 °С. Колонии *H. pylori* имели характерный вид: мелкие, прозрачные, диаметром 0,5–1 мм, влажные или суховатые, иногда окруженные небольшой зоной гемолиза. У выделенных культур опре-

деляли подвижность в препарате «раздавленная капля» с помощью фазово-контрастной микроскопии с масляной иммерсией. Просматривали не менее 10–12 полей зрения и выявляли бактерии с характерной «винтообразной» подвижностью. Биохимическую идентификацию проводили по наличию оксидазной, каталазной и уреазной активности.

Факт присутствия *H. pylori* подтверждали по совокупности положительных результатов бактериоскопического, бактериологического и биохимического исследования. Как положительный результат также рассматривали случаи обнаружения в мазках-отпечатках грамтрицательных палочек характерной морфологии и положительных результатов Сю-теста. Как отсутствие *H. pylori* рассматривали данные, включающие отрицательные результаты бактериоскопии, выделения культур бактерий и положительный Сю-тест с биоптатом, так как Сю-тест достаточно неспецифичен. Он может быть положительным в присутствии других микроорганизмов (протеев, стафилококков, кандид и др.).

Степень обсеменности биоптата определяли путем подсчета колоний, выросших на плотных средах. При этом исходили из следующих расчетов: биоптат весит 5 мг, его растирали в присутствии 1 мл жидкости, т.е. получали разведение 1:200, засеивали на питательные среды по 1 капле (0,05 мл) суспензии. Уровень обсеменности представлял собой частное от деления количества выросших колоний на объем гомогената, умноженное на объем физиологического раствора, в котором гомогенизировали биоптат. Обнаружение в мазках до 20 микробных клеток *H. pylori* рассматривали как слабую обсеменность (+), от 20 до 50 — как умеренную (++) , более 50 — как высокую степень обсеменности (+++).

Определение чувствительности штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам проводили диско-диффузионным методом. Следует отметить, что данный метод определения чувствительности *H. pylori* не является стандартизированным. В лабораторном определении чувствительности *H. pylori* большинство исследователей отдает предпочтение методу серийных разведений в агаре, но технически он сложен [12, 13]. В своих исследованиях мы руководствовались рекомендациями С. McNulty с соавт. [14].

Использовали диски с метронидазолом (5 мкг), кларитромицином (2 мкг), эритромицином (5 мкг), тетрациклином (30 мкг), амоксициллином (10 мкг), ципрофлоксацином (5 мкг), цефтриаксоном (30 мкг) и фуразолидоном (1 мкг) производства HiMedia Lab. (Индия).

После идентификации культуры готовили бактериальную взвесь, соответствующую стандарту мутности по шкале Мак-Фарланда 0,5 ($\sim 1,5 \times 10^8$ микробных тел/мл). Затем 1 мл взвеси наносили на кровяной агар и равномерно распределяли. Диски вносили из расчета шести дисков на чашку Петри и культивировали в течение пяти суток в микроаэрофильных условиях при 37 °С.

Полученные данные подвергали статистической обработке с вычислением средней ошибки показателя *m* с использованием программы «Microsoft Office Excel 2007». Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди 561 обследованного больного с язвенной болезнью желудка *H. pylori* был обнаружен в 263 (47,1%) случаях. Обследование 308 пациентов, страдающих хроническими гастритами, выявило присутствие *H. pylori* в 132 (42,9%) биоптатах. Всего бактерии были обнаружены у 45,5% обследованных пациентов. Статистически достоверной разницы между частотой обнаружения *H. pylori* у мужчин и женщин обнаружено не было (соответственно $75,6 \pm 3,3$ и $73,4 \pm 5,5\%$). Частота их выделения в зависимости от возраста представлена в табл. 1.

При обследовании пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка, обсемененность биоптатов слизистой желудка была низкой, тогда как у больных хроническим гастритом преобладала высокая степень обсемененности биоптатов. Результаты определения уровней обсемененности у обследованных пациентов представлены в табл. 2.

Учитывая длительность проводимых исследований, не представлялось возможным сгруппировать результаты исследований в одинаковые выборки, но число исследованных изолятов ни в одной из групп не было меньше 10, а полученные данные по чувствительности каждого выделенного изолята представляли сумму результатов, полученных на трех чашках.

Результаты определения чувствительности выделенных изолятов *H. pylori* показали, что на протяжении всех лет исследования бактерии, выделенные от пациентов в обеих группах, проявляли высокую чувствительность к кларитромицину, амоксициллину, ципрофлоксацину и тетрациклину. Устойчивость к метронидазолу варьировала в пределах 22,4–30,3%.

Изоляты бактерий, выделенные из антрального отдела слизистой желудка пациентов, страдающих хроническим гастритом, на протяжении последних 6 лет сохранили достаточно высокую чувствительность. В частности, она не изменилась в отношении

Таблица 1. Частота обнаружения *H. pylori* в зависимости от возраста обследованных пациентов

Возраст, лет	Количество обследованных	Число <i>Hp</i> (+) пациентов	Число <i>Hp</i> (-) пациентов	Частота обнаружения <i>H. pylori</i> , %
≤24	49	21	28	42,9
25–44	158	86	75	54,4
45–64	295	131	164	44,4
≥65	367	157	210	42,7
Всего	869	395	474	45,5

Таблица 2. Уровни обсемененности *H. pylori* биоптатов слизистой оболочки желудка у пациентов, страдающих хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка (КОЕ/биоптат)

Диагноз пациентов	Уровни обсемененности		
	низкий (10 ² –10 ³)	высокий (10 ⁴ –10 ⁵)	очень высокий (>10 ⁵)
количество биоптатов			
Язвенная болезнь	–	57	206
Хронический гастрит	107	25	–

Таблица 3. Чувствительность к антибактериальным препаратам изолятов *H. pylori*, выделенных из биоптатов антральной части желудка пациентов, страдающих хроническим гастритом (в %)

Годы	КЛМ			АМО			ЦФЛ			ТЕТ			МТЗ		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
2008	80,8	15,4	3,8	89,3	7,9	2,8	82,1	15,5	2,4	83,5	12,2	4,3	57,4	20,2	22,4
2009	86,7	10,6	2,7	89,6	7,3	3,1	83,2	12,9	3,9	79,9	13,3	6,8	50,1	20,6	29,3
2010	85,4	10,0	4,6	84,6	12,4	3,0	80,5	11,9	7,6	91,4	5,1	3,5	44,6	30,1	25,3
2011	81,9	14,0	4,1	84,9	11,6	3,5	80,6	15,0	4,4	84,3	12,3	3,4	40,1	29,8	30,1
2012	86,1	10,4	3,5	86,7	11,0	2,3	81,8	13,7	4,5	80,7	14,8	4,5	39,3	30,9	29,8
2013	86,0	9,3	4,7	85,2	11,9	2,9	83,7	11,5	4,8	78,4	15,7	5,9	37,05	35,5	27,4

Примечание: Ч – чувствительные штаммы; УР – умеренно резистентные штаммы; Р – резистентные штаммы. КЛМ – кларитромицин, АМО – амоксициллин, ЦФЛ – ципрофлоксацин, ТЕТ – тетрациклин, МТЗ – метронидазол.

кларитромицина и ципрофлоксацина. Обращает на себя внимание рост числа штаммов, резистентных к метронидазолу. Следует отметить, что изначально резистентность к этому препарату была достаточно низкой и составляла 22,4% (табл. 3).

Несколько иными были результаты определения чувствительности изолятов *H. pylori*, выделенных от больных, страдающих язвенной болезнью желудка. Изначально обращал на себя внимание факт более низких уровней чувствительности выделенных штаммов *H. pylori* по сравнению с таковыми, выделенными от больных хроническим гастритом. Изученные изоляты были более чувствительны к кларитромицину, амоксициллину, ципрофлоксацину и тетрациклину, но проявляли более высокую устойчивость к метронидазолу (табл. 4).

Проведенные исследования показывают, что полученные нами результаты изучения чувствительности изолятов *H. pylori* в целом совпадают с данными, полученными ранее в РФ [15, 16].

Следует отметить, что важной проблемой эрадикации *H. pylori* является выявление штаммов, проявляющих полирезистентность, в первую очередь к метронидазолу и кларитромицину, поскольку оба широко применяют в эрадикационных схемах.

В 2005 г. среди изолятов *H. pylori*, выделенных от пациентов, страдающих хроническим гастритом, в Казани были выявлены штаммы, резистентные к кларитромицину (3,5%) [17]. По результатам наших исследований можно констатировать, что к настоящему времени их количество возросло незначительно. Установлено, что среди изученных изолятов резистентность к метронидазолу оста-

Таблица 4. Чувствительность к антибактериальным препаратам изолятов *H. pylori*, выделенных из биоптатов антральной части желудка пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка (в %)

Годы	КЛМ			АМО			ЦФЛ			ТЕТ			МТЗ		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
2008	72,6	22,1	5,3	74,3	15,3	10,4	78,3	11,6	10,1	69,6	28,1	2,3	53,1	16,6	30,3
2009	75,8	18,1	6,1	77,6	13,3	9,1	72,2	16,4	11,4	71,3	25,8	2,9	53,8	16,4	29,8
2010	72,4	20,1	7,5	71,1	19,1	9,8	80,3	7,5	12,2	72,4	26,3	1,3	56,3	15,2	28,5
2011	75,5	19,1	5,4	73,9	12,4	13,7	72,4	16,3	11,3	70,2	25,8	4,0	54,2	16,3	29,5
2012	74,3	18,8	6,9	75,4	12,9	11,7	74,1	14,2	11,7	66,9	30,7	2,4	56,7	18,4	24,9
2013	76,8	14,8	8,4	68,3	19,5	12,2	71,8	16,2	12,0	67,3	28,5	4,2	57,5	17,9	24,6

Примечание. Ч – чувствительные штаммы; УР – умеренно резистентные штаммы; Р – резистентные штаммы. КЛМ – кларитромицин, АМО – амоксициллин, ЦФЛ – ципрофлоксацин, ТЕТ – тетрациклин, МТЗ – метронидазол.

васаль в пределах 22,4–30,3%, что ниже уровней в ряде других регионов РФ [15]. Факт снижения резистентности к метронидазолу среди изолятов *H. pylori*, выделенных от больных язвенной болезнью, может быть связан с тем, что резистентность к метронидазолу не является необратимой. Показано, что анаэробные условия восстанавливают чувствительность к метронидазолу у прежде резистентных штаммов *H. pylori* [18, 19]. С другой стороны, возможно, это связано со снижением частоты применения пероральных лекарственных форм метронидазола в РФ.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что с 2008 по 2013 гг. устойчивость изолятов *H. pylori*, выделенных от больных хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка в Республике Татарстан, возросла незначительно и не дает оснований ожидать появления значительного числа полирезистентных штаммов. Тем не менее, следует принимать во внимание рост числа умеренно резистентных штаммов к большинству исследованных препаратов, что вызывает определенную настороженность при их активном применении в схемах эрадикационной терапии.

Литература

- van Amsterdam K., van Vliet A.H., Kusters J.G., van der Ende A. Of microbe and man: determinants of *Helicobacter pylori*-related diseases. *FEMS Microbiol Rev* 2006; 30:131-56.
- Ford A.C., Axon A.T.R. Epidemiology of *Helicobacter* infection and public health implications. *Helicobacter* 2010; 15:1-6.
- Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции *H.pylori*. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. - М.: «Триада-Х»; 1999. с. 14-20.
- Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Мониторинг инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*, в Новосибирске. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2008; 1:99-100.
- Kuipers E.J. *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(1):71-88.
- Marshall B. *Helicobacter pylori*: 20 years on. *Clin Med* 2002; 2:147-52.
- Hussain S.A., Hamid S. *Helicobacter pylori* in humans: Where are we now? *Adv Biomed Res* 2014; 3:63.
- Mégraud F., Occhialini A., Doermann H.P. Resistance of *Helicobacter pylori* to macrolides and nitroimidazole compounds. The current situation. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48(4):25-38.
- O'Connor A., Taneike I., Nami A., et al. *Helicobacter pylori* resistance rates for levofloxacin, tetracycline and rifabutin among Irish isolates at a reference centre. *Ir J Med Sci* 2013; 182:693-5.
- Ierardi E., Giorgio F., Losurdo G., Di Leo A., Principi M. How antibiotic resistances could change *Helicobacter pylori* treatment: A matter of geography? *World J Gastroenterol* 2013; 19:8168-80.
- Старостин Б.Д., Петрутик А.В. Экспресс-метод диагностики инфицированности *Campylobacter pylori* желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина* 1989; 67:50-2.
- Osato M.S. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori*: sensitivity test results and their clinical relevance. *Current Pharmaceutical Design* 2000; 6:1545-55.
- Alarcón T., Domingo D., López-Brea M. Discrepancies between E-test and agar dilution methods for testing metronidazole susceptibility of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1165-6.
- McNulty C., Owen R., Tompkins D., et al. *Helicobacter pylori* susceptibility testing by disc diffusion. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:601-9.

15. Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иваников И.О. и др. Резистентность *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину в Москве, Санкт-Петербурге и Абакане в 2001 г. Педиатрия 2002; (2, приложение): 61-3.
16. Кудрявцева Л.В. Биологические свойства *Helicobacter pylori*. Альманах клинической медицины 2006; XIV:39-46.
17. Исаева Г.Ш., Поздеев О.К., Муффер К. Чувствительность клинических изолятов *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7 (прил. 1):30-1.
18. Smith M.A., Edwards D.I. The influence of microaerophilia and anaerobiosis on metronidazole uptake in *Helicobacter pylori*. J Antimicrob Chemother 1995; 36:453-61.
19. Abdi Y.M., Young K.A., Rampton D.S., et al. Comparison of the effects of anaerobic and micro-aerophilic incubation on resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole. J Med Microbiol 1999; 48:407-10.

Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России

В.В. Привольнев¹, Ю.С. Пасхалова², А.В. Родин¹

¹ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Смоленск, Россия

²ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Местное лечение ран и раневой инфекции до сих пор является областью хирургии, в которой нет чётких стандартов. Огромное число местных antimicrobных препаратов находит свою нишу вследствие дефицита адекватной информации у практических врачей, влияния фармацевтических компаний и устаревших представлений. Возможно это ведёт к неправильному лечению пациентов. Нами предпринята попытка получить истинные данные о предпочтениях врачей-хирур-

гов с целью определения масштаба проблемы и поиска путей её решения. Собрана информация от 232 хирургов с опытом работы в области лечения хирургической инфекции из 24 регионов России. Выявлены типичные тенденции и ошибки в назначении местных средств для лечения ран и раневой инфекции.

Ключевые слова: рана, раневая инфекция, анкетирование, антисептики, антибиотики, местное лечение.

Topical Treatment of Wounds and Wound Infection: Results of Anonymous Surgeons Questioning

V.V. Privolnev¹, Yu.S. Paskhalova², A.V. Rodin¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

Topical management of wounds and wound infections is still the area of surgery in which there are no clear standards. A number of topical antimicrobial agents are used in clinical practice as a result of deficiency of adequate information in surgical medical community, the influence of pharmaceutical companies and outdated ideas. It may lead to an incorrect treatment of patients. We attempted to get real data on surgeons' preferences in order

to determine the extent of the problem and find ways to improve the situation. The information was collected from 232 surgeons of the 24 regions of Russia. Common trends and mistakes were identified in the appointment of local agents in the treatment of wounds and wound infections.

Key words: wound, wound infection, questioning, antiseptic, antibiotic, topical treatment.

Контактный адрес:

Владислав Владимирович Привольнев

Эл. почта: vladislav.privolnev@gmail.com

В большинстве случаев раны заживают даже при неправильном их ведении, в связи с чем эта сфера не считается исключительно сложной. Производители мазей для ран традиционно формируют коктейль из многих компонентов в расчёте на максимально широкое применение при всех фазах раны и её вариантах [1, 2]. Дефицит доказательных данных и сложность оценки местных антимикробных препаратов — постоянный фон, на котором любое средство для лечения ран найдёт своё место в клинической практике. Отсутствие стандартов лечения ран приводит к тому, что каждый специалист в течение жизни формирует своё собственное представление о лечении ран и раневой инфекции. Консервативность хирургического сообщества в этом отношении поддерживает использование ряда устаревших препаратов. Практически мы не располагаем сведениями о том, какие местные средства являются адекватными, какие наиболее часто используемыми, а какие забытыми. Чтобы выяснить это, необходимо знать, что же реально рекомендуют хирурги пациентам с ранами и раневой инфекцией. Как правило, такие работы выявляют неожиданные находки и тенденции, которые могут противоречить всему, что мы читаем в современной медицинской литературе. Анонимное анкетирование при личной встрече с хирургом — это непростой, но наиболее надёжный способ получить информацию о реальном положении дел в клинической практике [3].

Цель настоящего исследования — выяснить, какие местные препараты используются российскими хирургами для лечения ран и раневой инфекции в реальной клинической практике в разных фазах раневого процесса, и чем хирурги дополняют местное лечение ран.

Материал и методы

В период с 1 июля по 31 ноября 2015 г. было проанкетировано 232 хирурга с опытом работы в сфере лечения хирургической инфекции. Анкета включала 8 вопросов, а состав местных лекарственных средств, упоминаемых в анкетах хирургов, представлен в таблице. В вопросе № 1 респондент указывал свой регион. В вопросах № 2, 7 и 8 он выбирал из представленных вариантов и мог дописать свой вариант. В вопросах № 3–6 он должен был

вписать свой вариант, но не более трёх наименований.

В исследование были включены хирурги, добровольно и анонимно согласившиеся участвовать в опросе, указавшие на наличие опыта в лечении пациентов с ранами и раневой инфекцией. Анкетирование проходило во время проведения нескольких хирургических конференций в разных городах России, на курсе хирургии ФДПО в г. Смоленске и через электронную рассылку по базе адресов хирургов, представленной РОО «Раны и раневые инфекции».

Результаты исследования

Всего получено 232 анкеты из 24 регионов России. На вопрос № 1 «Укажите регион, где Вы работаете» получены следующие ответы: Санкт-Петербург — 26 хирургов (11,2% респондентов), Москва — 24 (10,3%), Калининград — 23 (9,9%), Брянск — 22 (9,4%), Смоленск — 20 (8,6%), Ростов-на-Дону — 18 (7,7%), Калуга — 17 (7,3%), Самара — 15 (6,4%), Нижний Новгород — 14 (6%), Краснодар — 12 (5,1%), другие регионы — 41 (17,6%).

На вопрос № 2 «Считаете ли Вы, что 4-стадийная классификация раневого процесса BYRP (Black, Yellow, Red, Pink) лучше помогает выбрать местные средства для лечения ран?» получены следующие

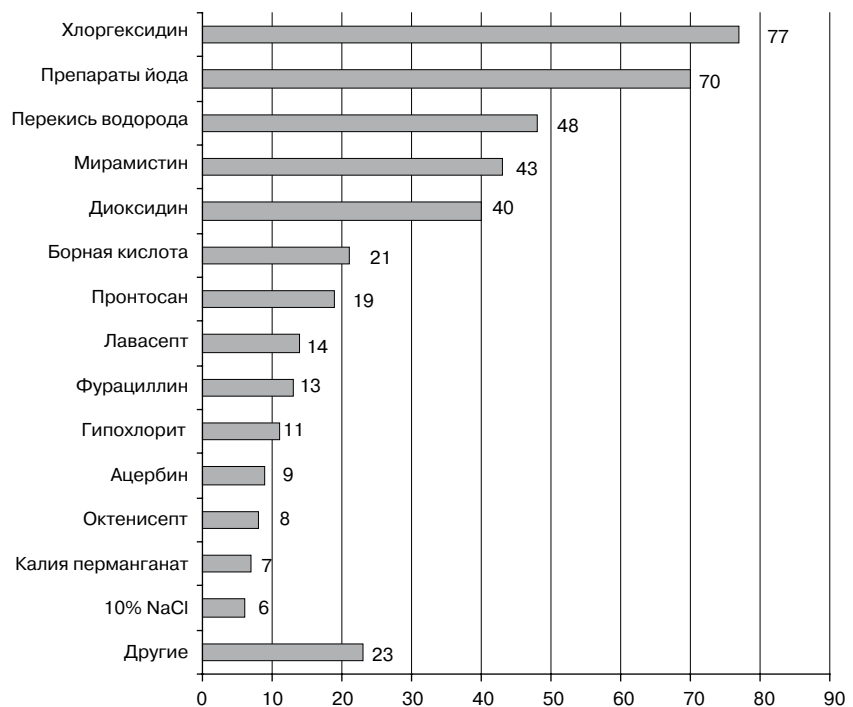


Рис. 1. Количество ответов на вопрос «Какие растворы антисептиков Вы предпочитаете использовать в лечении раневой инфекции?».

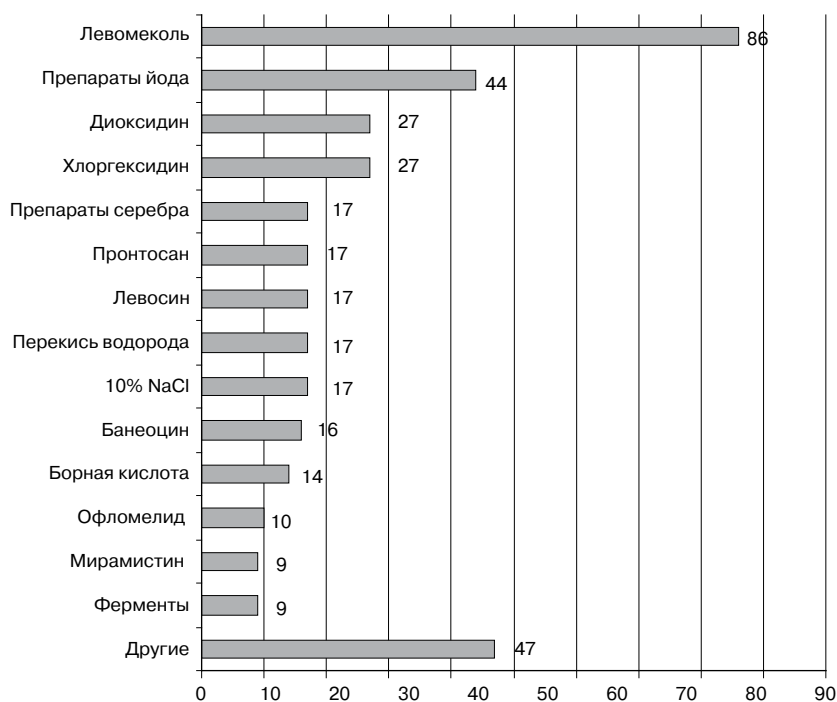


Рис. 2. Количество ответов на вопрос «Какое местное средство Вы предпочитаете для лечения ран в первой фазе раневого процесса?»

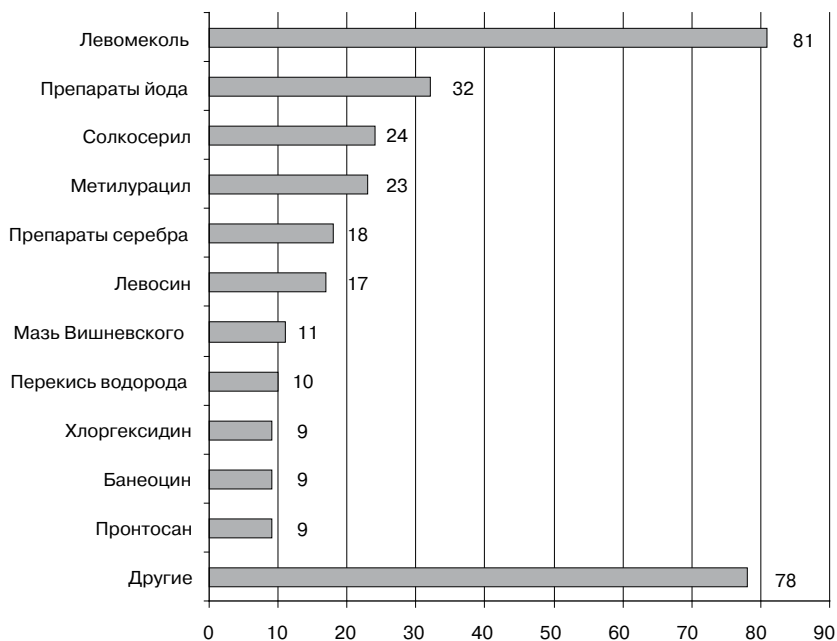


Рис. 3. Количество ответов на вопрос «Какое местное средство Вы предпочитаете для лечения ран во второй фазе раневого процесса?»

ответы: да — 75 (32,3%), нет — 83 (35,7%), не знаком с классификацией ВУРР — 74 (31,9%).

Результаты ответов на вопрос № 3 «Какие растворы антисептиков Вы предпочитаете использовать в лечении раневой инфекции? (укажите не более трех)» представлены на рис. 1.

Результаты ответов на вопрос № 4 «Какое местное средство Вы предпочитаете для лечения ран в первой фазе раневого процесса? Здесь и далее — три фазы по Кузину (укажите не более трех)» представлены на рис. 2.

Результаты ответов на вопрос № 5 «Какое местное средство Вы предпочитаете для лечения ран во второй фазе раневого процесса? (укажите не более трех)» представлены на рис. 3.

Результаты ответов на вопрос № 6 «Какое местное средство Вы предпочитаете для лечения ран в третьей фазе раневого процесса? (укажите не более трех)» представлены на рис. 4.

Результаты ответов на вопрос № 7 «Какие аппаратные средства в лечении ран Вы часто используете? (отметьте нужные пункты)» представлены на рис. 5.

Результаты ответов на вопрос № 8 «Какие дополнительные системные препараты Вы часто используете при лечении ран? (отметьте нужные пункты)» представлены на рис. 6.

Обсуждение результатов

При анализе данных получено, что респонденты работают в 24 регионах России. При этом хирурги 10 регионов — Санкт-Петербург, Калининград, Брянск, Смоленск, Ростов-на-Дону, Калуга, Самара, Нижний Новгород и Краснодар составили 86,4% опрошенных. Остальные 17,6% приходились на 14 регионов — Новосибирск, Благовещенск, Ханты-Мансийск, Оренбург, Саратов, Ульяновск, Пермь, Барнаул, Екатеринбург, Казань, Уфа, Орёл, Воронеж и Мурманск. Учитывая географию и большое число анкет, считаем,

что можно делать некоторые заключения о лечении ран и раневой инфекции в России на основании данного анкетирования.

Второй вопрос о классификации раневого процесса разделил респондентов на три почти равные части. Треть опрошенных считает, что 4-стадийная

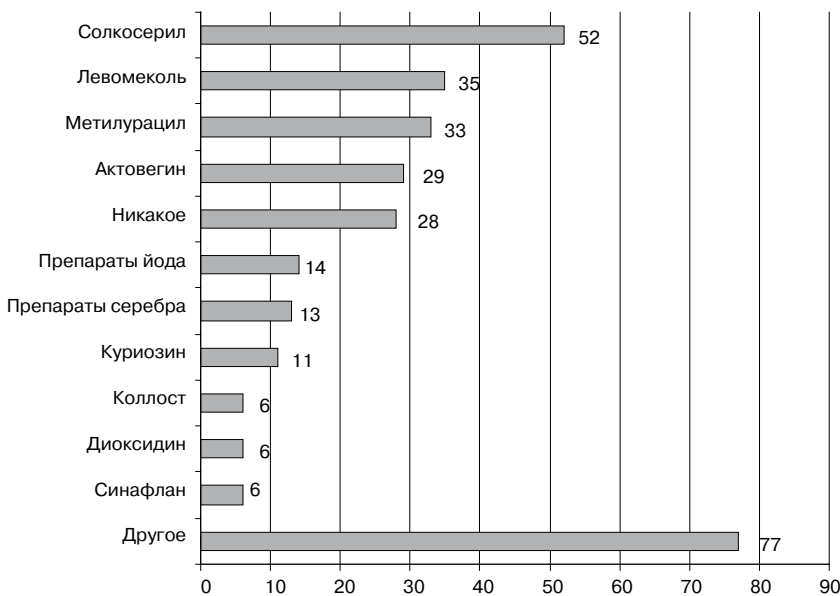


Рис. 4. Количество ответов на вопрос «Какое местное средство Вы предпочитаете для лечения ран в третьей фазе раневого процесса?».

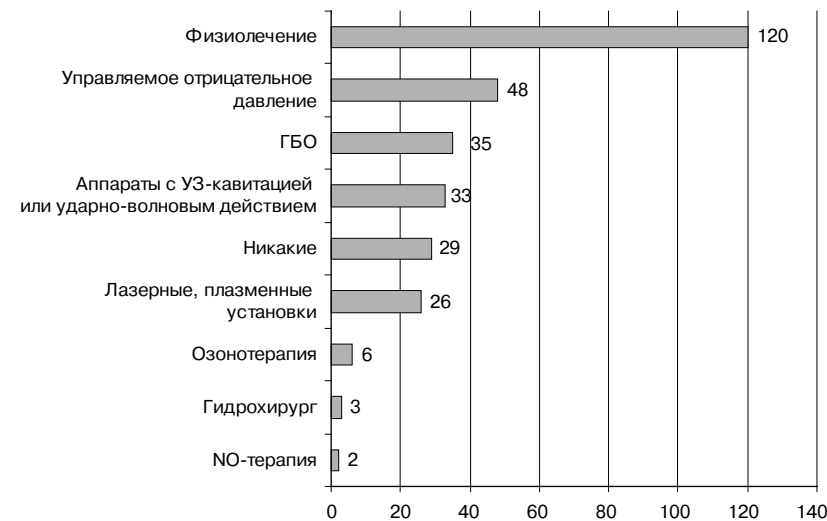


Рис. 5. Количество ответов на вопрос «Какие аппаратные средства в лечении ран Вы часто используете?»

классификация лучше 3-стадийной по М.И. Кузину, треть считает, что хуже, и треть не знакома с альтернативной классификацией. Полагаем, что нет необходимости в изменении классификации раневого процесса; действующий подход полностью отвечает всем задачам в лечении ран. Данный вопрос был введён с целью изучения информированности хирургов. Все респонденты имели опыт лечения пациентов с ранами, но всем им необходимо совершенствовать знания в этой области. Вопрос о 4-стадийной классификации является индикатором того, читает ли хирург современную литературу по ранам. Классификация ВУРР постоянно фигурирует в оте-

чественных публикациях последних лет, не говоря уже о зарубежных, и часто используется производителями перевязочных средств и местных препаратов в промоционных материалах. По нашему мнению, две трети хирургов, имеющих своё мнение относительно первого вопроса, правы в любом случае, поскольку они понимают, о чём говорят. Одна треть хирургов (31,9%) не знакомы с альтернативным подходом к классификации ран, что свидетельствует о дефиците у них современной информации по лечению ран.

Приступая к обсуждению вопросов № 3–6, следует сказать, что почти невозможно говорить о местных средствах для лечения ран, не употребляя торговых наименований или не указывая основное действующее вещество, или не группируя подобные средства. Употребление в тексте полного состава коммерческих продуктов делает анализ сложным в понимании, так как будет неясно — о каком даже самом известном местном средстве идёт речь. Основные ингредиенты обсуждаемых местных средств представлены в таблице.

Третий вопрос выявил два наиболее популярных антисептика, используемых для лечения раневой инфекции — хлоргексидин в 77 (33,2%) анкетах и препараты йода — в 70 (30,1%). Однако современные антисептики с йодом на основе йод-повидона из 70 ответов встречаются только в 35, остальное — йодид калия и его комбинации с перекисью водорода, т. е. повидон-йод занимает лишь 5-е место, уступая ещё и перекиси водорода, мирамистину и диоксидину. Таким образом, хирурги представили в ответах эффективные антисептики, не включая препараты на основе йодида калия, которые обладают большей цитотоксичностью и меньшей антимикробной активностью, чем повидон. Ряд современных препаратов на основе полигексанида («Пронтосан», «Лавасепт») пока ещё не применяются широко. В первой десятке лишь один однозначно неадекватный антисептик — фурациллин (5,6%), который не

Состав местных лекарственных средств, упомянутых в анкетах хирургов

Торговое наименование	Основные ингредиенты
Актовегин	Депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты, а также макро- и микроэлементы)
Аргосульфан	Сульфатиазол серебра, цетостеариловый спирт
Ацербин	Яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, пропиленгликоль
Банеоцин	Бацитрацин, неомицин
Бетадин	Повидон-йод
Венолайф	Троксерутин, декспантенол, гепарин натрия
Винилин	Поливинилбутиловый эфир
Дермазин	Сульфадиазин серебра, цетиловый спирт, масло арахиса
Диоксиновая мазь	Диоксидин, полиэтиленоксид
Коллост	Коллаген нативный нереконструированный
Контрактубекс	Жидкий экстракт лука репчатого, гепарин натрия, аллантоин
Куриозин	Гиалуронат цинка
Лавасепт	Полигексанид, макрогол
Левомеколь	Хлорамфеникол, метилурацил, полиэтиленоксид
Левосин	Хлорамфеникол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекаин, полиэтиленоксид
Мазь Вишневского	Ксероформ, деготь березовый, касторовое масло
Метилурациловая мазь 10%	Метилурацил, вазелин, ланолин
Октенисепт	Октенидин, феноксиэтанол
Олазол	Масло облепиховое, борная кислота, бензокаин, хлорамфеникол, ланолин, анестезин
Офломелид	Офлоксацин, метилурацил, пропиленгликоль
Присыпка Житнюка	Тетрациклина гидрохлорид, анестезин, ксероформ, сульфаниламид
Пронтосан	Ундециленовый амидопропил-бетаин 0,1%, полиаминопропил бигуанид (полигексанид) 0,1%
Солкосерил	Депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты, а также макро- и микроэлементы)
Троксевазин	Троксерутин
Эбермин	Сульфадиазин серебра, эпидермальный фактор роста человеческий рекомбинантный
Эплан	Гликолан, триэтиленгликоль, этилкарбитол, глицерин

является эффективным антимикробным средством в настоящее время.

Ответы на вопрос № 4 показывают, что те же антисептики, что были выбраны хирургами — препараты йода, хлоргексидин и диоксидин, лидируют при лечении ран в первой фазе раневого процесса. Но все они значительно уступали мази «Левомеколь», указанной в 86 (37%) анкетах. Хирурги значительно выше ставят мази на ПЭГ-основе, чем растворы антисептиков в начале лечения раны, хотя накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что левомицетин, как основной антимикробный компонент этой мази,

далеко не всегда является эффективным антимикробным препаратом. Здесь же появляется группа препаратов на основе серебра, зафиксированная в 17 (7,3%) анкетах, которая в диаграмме составлена из нескольких мазей («Аргосульфан», «Эбермин», «Дермазин»). Если рассматривать их по отдельности, то второй по популярности мазью среди хирургов будет «Банеоцин», но препарат значительно уступает «Левомеколю», составляя всего 6,8%. «Офломелид» — ещё одна комбинированная антибактериальная мазь, также упоминаемая в небольшом числе анкет (4,3%). По сравнению с предыдущим вопросом, общее число вариантов, вписанных

в анкету, значительно выросло. Хирурги упомянули 24 препарата в вопросе № 3 и 34 в вопросе № 4. Таким образом, хирурги-респонденты предпочитают проверенную временем мазь «Левомеколь», ставят на второе место ряд растворов-антисептиков, но не часто работают с более современными антибактериальными мазями и препаратами на основе серебра. Количество различных местных средств (34), зарегистрированных в анкетах, говорит о наличии многих вариантов ведения пациентов в первой фазе раневого процесса, что вряд ли является оптимальной тактикой.

Вопрос № 5 посвящён второй фазе раневого процесса. Первые две позиции, как и в первой фазе раневого процесса, занимают «Левомеколь» (34,9%) и препараты йода (13,8%). При этом среди препаратов йода повидон указан в 22 (68,7%) из 32 анкет, то есть аналогично предыдущим пунктам часто указываются препараты йодида калия. Местные препараты с ранозаживляющим действием занимают 3-е и 4-е места — «Солкосерил» и «Метилурацил». Метилурацил также входит в состав «Левомеколя», занимая первое место по частоте в анкетах, поэтому появление его в верхней части графика вполне предсказуемо. Препараты серебра занимают примерно ту же позицию, их группа состоит из четырёх различных мазей и кремов на основе сульфадиазина и сульфатиозола серебра. Обращает на себя внимание то, что значительная часть хирургов указали редкие, устаревшие или малоизвестные препараты. Среди таких ответов были: «Винилин», облепиховое масло, присыпка Житнюка, мазь Вишневского и др. Значительно реже, чем в предыдущем вопросе, появлялись ответы, содержавшие хлоргексидин, мирамистин, диоксидин и фурациллин. Всего указано 34 местных препарата для лечения ран во второй фазе.

В вопросе № 6 хирурги дали ответ по лечению ран в третьей фазе раневого процесса. «Левомеколь» уступает первую позицию «Солкосерилу», сохраняется частое упоминание метилурацила. «Актовегин», который близок по показаниям к «Солкосерилу», во второй фазе встречался только в нескольких анкетах, теперь же занимает четвёртое место (12,5%). Впервые появляется вариант «никакие», т. е. хирурги отвечают, что не используют местные средства для лечения ран в третьей фазе (12% анкетированных). Указано рекордное число местных препаратов — 45! Среди них такие, как: калия перманганат, «Эплан», бриллиантовый зелёный, «Контрактубекс», «Олазол», «Венолайф», преднизолоновая и диоксизоновая мази, мазь «Троксевазин», гипохлорит, «Коллост», лидаза и многие другие. Большая часть этих препа-

ратов имеет ограниченные показания для использования в третьей фазе. Каждый из этих вариантов набрал лишь по 2–6 голосов, но в общей сумме они встречаются в 77 (33,1%) анкетах. Для сравнения — лидер этого вопроса «Солкосерил» есть только в 52 (22,4%) анкетах.

Два последних вопроса посвящены дополнительным средствам в лечении ран и раневой инфекции. Согласно анкетам, самой популярной вспомогательной аппаратной методикой является физиолечение (51,7%). Остальные способы встречаются не более чем в 20% анкет, при этом хирурги не используют никаких дополнительных методов в 12,5% случаев. Вероятно, ответы на данный вопрос отражают оснащённость хирургических клиник: лишь часть из них, не более одной пятой, имеют возможность применять какие-либо вспомогательные средства.

Ответы на вопрос № 8 о системной терапии как дополнительном элементе лечения показывают высокую частоту назначения различных лекарственных средств пациентам с ранами и раневой инфекцией: различные сосудистые препараты — 60,3%, препараты метаболического действия — 39,6%, витамины и минералы — 34,4% и т. д. Не назначают системную терапию пациентам с ранами 11,6% хирургов. Такие высокие значения могут быть обусловлены тем, что хирурги занимаются лечением ран у соматически отягощённых пациентов, в условиях хронизации раневого процесса, наличия ряда факторов, негативно влияющих на ранозаживление, но вряд ли это имеет место в таком большом проценте случаев. Вероятно, этим хирурги компенсируют недостатки местных препаратов и/или подходов к лечению ран.

Заключение

В России нет стандартов лечения пациентов с ранами и раневой инфекцией, а потому любое исследование в этой области заслуживает внимания. Респонденты являлись специалистами с опытом работы в области хирургической инфекции. Анкетирование было добровольным и каждый мог отказаться под предлогом отсутствия опыта в этом вопросе, что и сделало более 50 человек. Возможно, данные, собранные от всех хирургов, вообще были бы менее адекватными, чем от тех, кто часто занимается лечением ран. Но и хирурги, являясь узкими специалистами по хирургической инфекции, представили целый ряд проблемных ответов.

По нашему мнению, анкетирование хирургов России выявило ряд фактов. Приведём их и прокомментируем.

Существует дефицит современной информации о местных препаратах для лечения ран и о методах

лечения. Монографии по лечению ран не переиздавались десятилетиями. Стандарты лечения ран и раневой инфекции не утверждены.

В реальной клинической практике в большинстве случаев используются эффективные и безопасные антисептики. Имеющуюся тенденцию по использованию повидон-йода следует поддержать и исключить из применения растворы на основе йодида калия. Также значительно ограничить применение растворов фурациллина, калия перманганата и 10% натрия хлорида ввиду их низкой антимикробной эффективности в современных условиях. В практику можно активнее вводить антисептики на основе полигексанида.

Хирурги переоценивают значение мази «Левомеколь» в первой фазе раневого процесса. Несмотря на комбинацию левомицетина и ПЭГ-основы, препарат не может считаться универсальным средством в этой фазе. Следует шире применять комбинированные мази на основе бацитрацина, неомицина, офлоксацина, повидон-йода и препаратов серебра.

Респонденты предпочитают во второй фазе раневого процесса применять мази с эффектом стимуляции регенерации. Необходимо ограничить применение антисептиков во второй фазе, особенно препаратов на основе йодида калия и перекиси водорода из-за цитотоксичности. Преобладание средств, содержащих метилурацил и депротеинизированные гемодериваты крупного рогатого скота, возможно, является следствием переоценки их влияния на раневую процесс среди хирургов. Во второй фазе ещё нужно уделять внимание антимикробным компонентам местных препаратов.

В третьей фазе раневого процесса выбор большинства хирургов является адекватным. Следует запретить применение агрессивных антисептиков в этот период и обеспечить ране влажную среду при помощи мазей и кремов.

В результате анкетирования произведена «перепись» реально используемых в хирургической практике местных препаратов для лечения ран и раневой инфекции. Хирурги в целом применяют 46 местных препаратов, среди которых много не имеющих доказательной базы, применяемых по традиции. Избыточное число местных форм можно ликвидировать и создать новые высокоэффективные комбинированные препараты.

Значительная часть опрошенных дополняет лечение ран и раневой инфекции аппаратными методиками. К сожалению, на деле это в основном физиотерапия. Современными устройствами для создания управляемого отрицательного давления, плазменной, лазерной и гидрообработки очага инфекции оснащена лишь малая часть клиник.

Методики, не имеющие высокой степени доказательности, например озонотерапия, локальная ГБО, встречаются в ответах чрезвычайно редко.

Не имея в наличии желаемого местного препарата, оригинальной эффективной методики лечения раны или по причине недостатка информации о ведении ран, хирурги часто дополняют лечение системной терапией. Большинство респондентов применяют сосудистые препараты и более четверти из них — метаболическую терапию, витамины и минералы. Эти средства могут играть важную роль в конкретных случаях, но в целом имеется тенденция переоценки системной терапии при лечении ран и раневой инфекции.

Принятие взвешенных рекомендаций по лечению ран, устранение с рынка неэффективных препаратов при активной позиции хирургического сообщества и создание новых местных препаратов совместно с производителями и медиками, соответствующих ожиданиям практических врачей и пациентов — вот путь, который приведёт к улучшению результатов лечения ран и раневой инфекции.

Литература

1. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14:118-32.
2. Привольнев В.В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран. *Раны и раневые инфекции* 2015; 1:13-8.
3. Привольнев В.В., Решедько Г.К., Земляной А.Б., Бублик Е.В. Лечение пациентов с синдромом диабетической стопы в г. Смоленске по результатам анкетирования врачей. *Доктор.Ру.* 2012; 1(69):65-70.