

ISSN 1684-4386

Клиническая
Микробиология и
Антимикробная
Химиотерапия

2004, Том 6, № 4

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной
химиотерапии

Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии
Смоленской государственной
медицинской академии

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 2500 экз.

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»
на 1-е полугодие 2005 г. агентства
«Распечать»:

82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

По объединенному каталогу «Пресса
России» на 1-е полугодие 2005 г.
агентства «АПР»:

38290 – для индивид. подписчиков;
38041 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74.
Тел./факс: (095)263-5372,
946-0716

Адрес электронной почты:

cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:

www.antibiotic.ru/cmac

Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК
Минобразования России, в которых
должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на со-
искание ученой степени доктора 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

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

Методические рекомендации

Определение чувствительности микроорганизмов
к антибактериальным препаратам
(Методические указания МУК 4.2.1890-04)306

Болезни и возбудители

В.П. Тюрин, Ю.Г. Тихонов – Современные взгляды на лечение
энтерококкового эндокардита360

А.Э. Карамова, А.В. Поляков, И.В. Хамаганова – Значение
Ureaplasma urealyticum и *Mycoplasma genitalium*
как возбудителей воспалительных заболеваний
урогенитального тракта365

Антимикробные препараты

Новые подходы к лечению тяжелых бактериальных инфекций:
цефепим в педиатрической практике371

Е.Н. Падейская – Хинолоны в педиатрической практике
и при беременности. Обоснованность их применения377

Корреспонденция

Н.Н. Клишко – Рекомендации IDSA по ведению пациентов
с кандидозом и клиническое применение каспофунгина394

Информация

Список конференций397

Перечень статей, опубликованных в 6-м томе 2004 г.400

Авторский указатель статей, опубликованных
в 6-м томе 2004 г.402

Главный редактор:

А.И. Синопальников Москва

Зам главного редактора:

А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:

А.В. Беденков Смоленск

Редакционная коллегия:

Г.Е. Афиногенов С.-Петербург

А.А. Визель Казань

А.А. Воробьев Москва

Н.А. Ефименко Москва

М.Н. Зубков Москва

Л.К. Катосова Москва

Н.Н. Климко С.-Петербург

Р.С. Козлов Смоленск

Ю.В. Лобзин С.-Петербург

В.В. Малеев Москва

В.А. Насонова Москва

Э.А. Ортенберг Тюмень

В.И. Петров Волгоград

В.В. Покровский Москва

М.Н. Преображенская Москва

В.А. Руднов Екатеринбург

А.М. Савичева Москва

С.В. Сидоренко Москва

Л.С. Страчунский Смоленск

И.С. Тартаковский Москва

А.А. Тотолян С.-Петербург

А.А. Фирсов Москва

Г.Я. Ценева С.-Петербург

С.Б. Якушин Смоленск

Editor-in-Chief:

A.I. Sinopalnikov Moscow

Deputy Editor-in-Chief:

A.V. Dekhnich Smolensk

Editorial Manager:

A.V. Bedenkov Smolensk

Editorial Board:

G.E. Afinogenov St.-Petersburg

A.A. Vizel Kazan

A.A. Vorobyov Moscow

N.A. Efimenko Moscow

M.N. Zubkov Moscow

L.K. Katosova Moscow

N.N. Klimko St.-Petersburg

R.S. Kozlov Smolensk

Ju.V. Lobzin St.-Petersburg

V.V. Maleev Moscow

V.A. Nasonova Moscow

E.A. Ortenberg Tjumen

V.I. Petrov Volgograd

V.V. Pokrovskiy Moscow

M.N. Preobrazhenskaya Moscow

V.A. Rudnov Ekaterinburg

A.M. Savicheva Moscow

S.V. Sidorenko Moscow

L.S. Stratchounski Smolensk

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. Гаран Барселона, Испания

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 Тель-Хашомер, Израиль

International Advisory Board:

P. Appelbaum Hershey, USA

J. Bartlett Baltimore, USA

I. Bereznyakov Kharkov, Ukraine

J. Garau Barcelona, Spain

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 Tel-Hashomer, Israel

Редактор номера:

Кузнецова С.М. Москва

Editor of Issue:

Kuznetsova S.M. Moscow

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

2004, Vol. 6, No 4

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 2,500

Corresponding Address:
Journal «Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy»,
125284, Moscow, Russia, PO Box 74
Tel./Fax: +7 095 263-5372
Email: cmac@antibiotic.ru

Internet address:
www.antibiotic.ru/cmac

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

Guideline

Guidelines for Susceptibility Testing of Microorganisms
to Antibacterial Agents306

Diseases and Pathogens

V.P. Tyurin, Yu.G. Tikhonov – Current Views on the Therapy
of Enterococcal Endocarditis360

A.E. Karamova, A.V. Polyakov, I.V. Hamaganova – The Role
of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium*
in Etiology of Urogenital Infections365

Antimicrobials

New Approaches to the Treatment of Serious Bacterial Infections:
Cefepime in Paediatric Practice371

E.N. Padeiskaya – Quinolones in Childhood and Pregnancy.
Is There a Rationale for Their Use?377

Correspondence

N.N. Klimko – Comments on IDSA Guidelines
for the Management of Patients with Candidiasis.
Focus on Clinical Use of Caspofungin394

Information

Conference Diary397

List of Articles, published in 2004400

List of Authors, 2004402

«Ltd Publishing House «M-Vesti»
Moscow

УДК [579.086.04+616.98]-036

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам

(Методические указания МУК 4.2.1890-04)

Guidelines for Susceptibility Testing of Microorganisms to Antibacterial Agents

Пособие разработано:

Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии (Семина Н. А., Сидоренко С. В.);

Государственным научным центром по антибиотикам (Резван С. П., Грудина С. А.);

Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии (Страчунский Л. С., Стецюк О. У., Козлов Р. С., Эйдельштейн М. В.);

Кафедрой микробиологии и химиотерапии Российской медицинской академии последипломного образования (Ведьмина Е. А., Столярова Л. Г., Власова И. В.);

Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Середа З. С.).

Утверждены и введены в действие

Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 04.03.2004 г.

Содержание

1. Область применения
2. Общие сведения
3. Показания для исследования чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП)
4. Методы определения чувствительности микроорганизмов к АБП
 - 4.1. Общая характеристика методов
 - 4.2. Методы серийных разведений
 - 4.3. Дisko-диффузионный метод (ДДМ)
5. Контроль качества определения чувствительности
 - 5.1. Контроль чистоты роста культуры
 - 5.2. Контроль качества питательных сред
 - 5.3. Интегральный контроль качества определения чувствительности
 - 5.4. Хранение контрольных штаммов
 - 5.5. Частота проведения контроля качества
6. Определение чувствительности отдельных групп бактерий к АБП и интерпретация результатов
 - 6.1. Принципы выбора АБП для тестирования различных видов микроорганизмов и интерпретации результатов
 - 6.2. Определение чувствительности представителей семейства *Enterobacteriaceae*
 - 6.3. Определение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и других неферментирующих бактерий (НФБ)
 - 6.4. Определение чувствительности *Staphylococcus* spp.
 - 6.5. Определение чувствительности *Enterococcus* spp.
 - 6.6. Определение чувствительности микроорганизмов со сложными питательными потребностями.
 - 6.7. Определение чувствительности *Streptococcus* spp.
 - 6.8. Определение чувствительности *Haemophilus influenzae*
 - 6.9. Определение чувствительности *Neisseria gonorrhoeae*
7. Эпидемиологический надзор за резистентностью к антимикробным препаратам
 - Приложение 1. Используемые сокращения
 - Приложение 2. Таблицы 1–10
 - Приложение 3. Таблицы 11–19
 - Приложение 4. Таблицы 20–23

1. Область применения

1.1. В настоящих методических указаниях изложены стандартные методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (методы серийных разведений и диско-диффузионный метод).

1.2. Методические указания предназначены для применения в микробиологических лабораториях учреждений государственной санитарно-эпидемиологической службы и здравоохранения.

2. Общие сведения

Определение чувствительности микроорганизмов – возбудителей инфекционных заболеваний человека к антибактериальным препаратам (АБП) – приобретает все более важное значение в связи с появлением и широким распространением антибиотикорезистентности у бактерий. Стандартные методы определения чувствительности микроорганизмов к АБП (диско-диффузионный и серийных разведений) были разработаны во второй половине 60-х – начале 70-х годов XX века и с тех пор с методической точки зрения не претерпели принципиальных изменений.

Однако внедрение в клиническую практику значительного количества новых АБП и появление новых механизмов антибиотикорезистентности у микроорганизмов потребовало более строгой стандартизации процедуры тестирования, разработки новых подходов к интерпретации результатов, внедрения современной системы внутреннего контроля качества на каждом этапе исследования.

В настоящих методических указаниях систематизированы современные подходы к определению чувствительности бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний человека, учитывающие рекомендации Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам, а также Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США.

Исследования чувствительности микроорганизмов к АБП осуществляются для решения следующих задач:

- обоснование целенаправленной индивидуальной антибактериальной терапии для лечения конкретной инфекционной болезни;
- обоснование эмпирической терапии отдельных нозологических форм инфекционных болезней в пределах лечебных учреждений или географических регионов;
- осуществление наблюдения за распространением антибиотикорезистентности в отдельных учреждениях или географических регионах;

- исследование новых химических соединений на наличие антибактериальной активности.

3. Показания для исследования чувствительности микроорганизмов к АБП

В ходе повседневной деятельности в бактериологических лабораториях из различных биологических материалов и объектов внешней среды выделяют множество бактерий, относящихся к различным таксономическим группам. Однако определение чувствительности выделенных микроорганизмов к АБП показано далеко не во всех случаях. Определение показаний для исследования чувствительности микроорганизмов к АБП является обязанностью врача-бактериолога.

Определять чувствительность к АБП представителей нормальной микрофлоры человека, при их выделении из естественных мест обитания, бактерий выделенных из объектов внешней среды, за исключением случаев проведения специальных исследований, нецелесообразно.

Обязательному исследованию на чувствительность к АБП подлежат все микроорганизмы, выделенные из первично стерильных жидкостей, органов и тканей человека. В остальных случаях оценка чувствительности должна предшествовать оценке клинической значимости выделенного микроорганизма.

Определение чувствительности выделенного штамма микроорганизма показано, если уровень его устойчивости к АБП не может быть предсказан на основании данных идентификации или вероятной таксономической принадлежности микроорганизма. Практически важной задачей является выявление приобретенной резистентности к АБП у природно-чувствительных к ним микроорганизмов. Подтверждение природной чувствительности или резистентности микроорганизма к АБП не является целью практических исследований.

Исследованию по оценке антибиотикочувствительности подлежат чистые культуры микроорганизмов или материал изолированных колоний с плотных питательных сред после первичного посева образца клинического материала, в последнем случае параллельно необходимо провести идентификацию культуры.

При обнаружении на плотных питательных средах после первичного посева смешанной культуры исследовать антибиотикочувствительность до идентификации и оценки этиологической значимости отдельных микроорганизмов нецелесообразно.

Прямое определение чувствительности с использованием клинического материала (без выделения чистой культуры) возможно только в исклю-

чительных случаях при условии подтверждения однородности культуры и высокой степени обсемененности при окраске по Граму, причем исследование следует повторить после выделения чистой культуры микроорганизма.

Следует уделять особое внимание определению чувствительности микроорганизмов, относящихся к таксономическим группам, для которых характерна высокая частота распространения приобретенной резистентности.

У микроорганизмов, проявляющих универсальную чувствительность к каким-либо АБП, т.е. когда случаев резистентности не описано (например, *Streptococcus pyogenes*, все штаммы которого чувствительны к пенициллину), проводить определение чувствительности к этим препаратам в повседневной практике нецелесообразно.

Факты выявления резистентности у микроорганизмов, для которых этот феномен ранее не был описан в научной литературе, следует оценивать с крайней осторожностью, а полученные штаммы рекомендуется отправлять в референтные лаборатории и в специализированные учреждения для проверки.

Не следует в практических целях исследовать микроорганизмы, для которых методы определения чувствительности в настоящее время не стандартизованы и отсутствуют критерии интерпретации результатов. Результаты, полученные в данном случае, не могут служить основанием для назначения антибактериального препарата, если выявленная нозологическая форма не приведена в утвержденной инструкции по его применению.

4. Методы определения чувствительности микроорганизмов к АБП

4.1. Общая характеристика методов

Современные стандартизованные методы определения чувствительности микроорганизмов к АБП подразделяют на методы серийных разведений и диффузионные.

Методы серийных разведений основаны на прямом определении основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую активность АБП – величины его минимальной подавляющей концентрации (МПК).

МПК – минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма в бульонной культуре или в плотной питательной среде.

Для определения МПК заданные концентрации АБП вносят в питательную среду, которую затем засевают культурой исследуемого микроорганизма, и после инкубации оценивают наличие или отсутствие видимого роста.

В зависимости от характера используемой питательной среды различают методы серийных разведений в агаре или в бульоне. В зависимости от объема используемой жидкой питательной среды выделяют методы серийных макро – и микроразведений.

Разновидностью метода серийных разведений является метод, основанный на использовании только двух концентраций АБП, соответствующих пограничным значениям МПК (см. ниже). Этот принцип исследования широко используется в автоматизированных системах для определения чувствительности микроорганизмов.

Диффузионные методы определения чувствительности основаны на диффузии АБП из носителя в плотную питательную среду и на подавлении роста исследуемой культуры в той зоне, где концентрация АБП превосходит МПК.

В настоящее время существуют две основные модификации диффузионного метода: диско-диффузионный и E-тест.

В диско-диффузионном методе в качестве носителя АБП используют бумажный диск. Образование зоны подавления роста происходит в результате диффузии АБП из носителя в питательную среду. В определенных пределах величина диаметра зоны подавления роста обратно пропорциональна МПК. Однако диско-диффузионный метод позволяет лишь косвенно судить о величине МПК, а результатом исследования является отнесение микроорганизма к одной из категорий чувствительности (чувствительный, промежуточный или резистентный).

E-тест представляет собой узкую полоску полимера (0,5×8,0 см), на которую нанесен градиент концентраций АБП (от минимальных до максимальных). Подавление роста микроорганизма вокруг полоски E-теста происходит только в той зоне, где концентрация АБП, диффундирующего из носителя, выше МПК, при этом образуется каплевидная зона ингибиции. Значения концентрации АБП в каждом участке носителя типографским способом нанесены на наружной (обращенной к исследователю) поверхности E-теста. Величину МПК учитывают в том месте, где граница зоны подавления роста вплотную подходит к носителю. Детальные инструкции по определению чувствительности с использованием E-тестов прилагаются изготовителем к набору реактивов.

4.1.1. Основные этапы проведения тестирования

Оценка антибиотико-чувствительности независимо от конкретного метода предполагает последовательное выполнение нескольких этапов:

- приготовление питательных сред;

- приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма);
- инокуляция;
- инкубация;
- учет и интерпретация результатов, формулировка рекомендаций по лечению.

Диффузионные методы включают также этап наложения дисков или полосок Е-теста на плотную питательную среду.

4.1.2. Приготовление питательных сред для определения чувствительности

Для оценки чувствительности используют специально предназначенные для этой цели среды, разрешенные к применению в Российской Федерации в установленном порядке и по своим характеристикам удовлетворяющие требованиям, приведенным в разделе 5. Внутрिलाбораторный контроль качества среды проводят при использовании всех сред, разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке.

Вид питательной среды для оценки чувствительности определяется выбранным методом проведения исследования (агар или бульон), а также тестируемым микроорганизмом.

Выбранная питательная среда для определения чувствительности готовится из сухой среды промышленного производства в соответствии с инструкцией изготовителя. После автоклавирования питательную среду сразу же разливают в стерильные пробирки или в чашки Петри, или (если необходимо) колбы со средой помещают на водяную баню при 48–50° С, где выдерживают до достижения указанной температуры, после чего в них асептически вносят термолабильные питательные добавки и/или рабочие растворы антибиотиков, а затем разливают в пробирки или в чашки Петри.

Агар разливается по чашкам Петри слоем толщиной 4 мм (на чашку диаметром 100 мм требуется 25 мл агара, на чашку диаметром 90 мм – 20 мл). Чашки оставляют при комнатной температуре для застывания. Приготовленные указанным образом чашки Петри предпочтительнее использовать немедленно. Допускается хранение в запаянных полиэтиленовых пакетах в холодильнике при 4–8° С в течение 5 сут.

4.1.3. Приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма)

Общим и принципиально важным для всех методов тестирования является стандартизация суспензии исследуемого микроорганизма, ее концентрация должна составлять $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Практически наиболее приемлемым методом оценки кон-

центрации бактериальной суспензии является измерение ее оптической плотности. Оптическая плотность бактериальной суспензии с концентрацией $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл при визуальном контроле соответствует стандарту мутности 0,5 по МакФарланду. Контроль оптической плотности суспензии может также осуществляться спектрофотометрически (денситометрически). Существуют коммерчески доступные стандарты мутности и спектрофотометры. Бактериальную суспензию можно готовить либо из бульонной, либо из агаровой культуры.

Приготовление инокулюма из агаровой культуры

Для приготовления инокулюма используют чистую суточную культуру микроорганизмов, выросших на плотных питательных средах. Отбирают несколько однотипных, четко изолированных колоний, выросших на неселективных плотных питательных средах. Петлей переносят незначительное количество материала с верхушек колоний в пробирку со стерильным изотоническим раствором хлорида натрия (физраствора) или питательным бульоном, доводя плотность инокулюма точно до 0,5 по стандарту МакФарланда. Инокулюм следует использовать в течение 15 мин после приготовления.

Приготовление инокулюма из бульонной культуры

При определении чувствительности быстро растущих бактерий с обычными питательными потребностями для приготовления инокулюма также можно использовать 5–6-часовую бульонную культуру микроорганизма. Для этого отбирают несколько однотипных изолированных колоний, петлей переносят незначительное количество материала в пробирку с 4,0–5,0 мл жидкой неселективной питательной среды. Инкубируют при 35° С. Через 5–6 ч инкубации плотность микробной суспензии приблизительно соответствует необходимой, и ее точно доводят до 0,5 по МакФарланду путем добавления стерильного бульона или физраствора.

Стандарт МакФарланда может быть либо приобретен, либо приготовлен в лаборатории.

4.1.4. Приготовление стандарта 0,5 по МакФарланду

К 0,5 мл раствора BaCl_2 в концентрации 0,048 моль/л (1,175% раствор $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) медленно при тщательном перемешивании добавить 99,5 мл раствора H_2SO_4 в концентрации 0,18 моль/л (1%) до получения гомогенной суспензии.

Правильность приготовления суспензии необ-

ходимо проверить на спектрофотометре. Поглощение при использовании кюветы 1 см должно составить 0,08–0,10 при длине волны 625 нм.

Полученную суспензию необходимо разлить по 4–6 мл в пробирки с герметично закрывающимися крышками. Пробирки должны быть такого же диаметра, как и используемые для приготовления бактериальной суспензии.

Хранить пробирки с суспензией необходимо в темноте при комнатной температуре.

Перед использованием пробирки необходимо тщательно встряхивать и оценивать однородность суспензии. При появлении видимых частиц пробирки изымаются из употребления.

Стандарт мутности необходимо обновлять или проверять его оптическую плотность ежемесячно.

4.2. Методы серийных разведений

4.2.1. Приготовление растворов АБП для методов серийных разведений

Общим и крайне важным этапом для всех методов серийных разведений является приготовление растворов АБП. Различают «основные» растворы АБП (пригодные для хранения) и «рабочие» – те, которые необходимо использовать «*ex tempore*» для приготовления питательных сред.

Для приготовления основных растворов АБП необходимо использовать субстанции АБП с известной активностью, лекарственные формы не пригодны. Для взвешивания субстанций необходимо использовать электронные лабораторные весы с точностью до 4 знака, для измерения объемов – калиброванные дозаторы и пипетки.

Основные растворы АБП готовят в концентрации 1000,0 мкг/мл и выше. Навески АБП для приготовления базовых растворов готовят с учетом их активности. Расчет навески АБП для приготовления базового раствора проводят по формуле:

$$m_{\text{АБП теор.}} (\text{мг}) = \frac{C (\text{мкг/мл}) \times V_{\text{теор.}} (\text{мл})}{A (\text{содержание АБП в мкг/мг})}, \text{ где}$$

$m_{\text{АБП теор.}}$ – расчетная (теоретическая) навеска АБП;

C – необходимая концентрация АБП;

$V_{\text{теор.}}$ – объем растворителя для растворения теоретической навески;

A – активность АБП (количество активного вещества, содержащегося в субстанции).

Взвесить точно расчетное количество порошка практически невозможно. Поэтому готовят близкую к расчетной навеску, а затем пересчитывают количество необходимого растворителя.

$$V_{\text{ложит.}} (\text{мл}) = \frac{m_{\text{АБП практ.}} (\text{мг}) \times V_{\text{теор.}} (\text{мл})}{m_{\text{АБП теор.}} (\text{мг})}, \text{ где}$$

$V_{\text{практ.}}$ – объем растворителя для растворения практической навески;

$m_{\text{АБП практ.}}$ – полученная навеска АБП;

$m_{\text{АБП теор.}}$ – расчетная (теоретическая) навеска АБП;

$V_{\text{теор.}}$ – объем растворителя для растворения теоретической навески;

В связи с тем, что АБП существенно различаются по растворимости, в ряде случаев возникает необходимость использовать различные вещества для первичного растворения (солюбилизации) препаратов (растворители) и для доведения их до заданной концентрации (разбавители). В тех случаях, когда растворители и разбавители являются разными веществами, для растворения АБП необходимо использовать минимально возможное количество растворителя.

Отличные от воды растворители и разбавители для отдельных АБП приведены в табл. 1. Основные растворы необходимо хранить при температуре не выше -20°C (сроки хранения отдельных АБП при этой температуре существенно различаются). Оптимальными условиями для хранения основных растворов АБП является температура -60°C и ниже, длительность не более 6 мес. При этом необходимо иметь в виду, что основные растворы бета-лактамов АБП могут терять активность и в более ранние сроки.

После извлечения из холодильника перед открыванием флаконов с основными растворами их необходимо довести до комнатной температуры для предотвращения конденсации влаги. Размороженные основные растворы должны быть использованы для приготовления рабочих растворов, повторное замораживание не допускается. Для приготовления рабочих растворов используется дистиллированная вода.

Из рабочих растворов готовят двукратные разведения АБП. При расчетах за основу берется конечная концентрация АБП в питательной среде, равная 1,0 мкг/мл (более высокие – 2, 4, 8 и т. д.; более низкие – 0,5; 0,25; 0,125 и т. д.). При этом реальные концентрации растворов должны учитывать фактор разбавления раствора АБП при приготовлении чашек с плотной питательной средой или при инокуляции. Диапазон двукратных серийных разведений АБП зависит от вида тестируемого микроорганизма, предполагаемой активности АБП и целей исследования.

4.2.2. Метод серийных разведений в бульоне

Различают два основных варианта метода серийных разведений в бульоне: макрометод (пробирочный) и микрометод (при величине конечного объема 0,2 мл и меньше). Область применения макрометода из-за низкой производительности ограничивается случаями необходимости оценки чувствительности единичных штаммов.

Макрометод

Процедура. Тестирование проводится в объеме 1 мл каждого разведения АБП с конечной концентрацией исследуемого микроорганизма примерно 5×10^5 КОЕ/мл.

Питательная среда. Питательный бульон для определения чувствительности разливают по 0,5 мл в каждую пробирку. Количество пробирок определяется необходимым диапазоном разведений АБП и увеличивается на одну для постановки «отрицательного» контроля.

Приготовление серийных разведений АБП (рис. 1). Рабочий раствор АБП готовят из основно-

го раствора с использованием жидкой питательной среды. Концентрацию рабочего раствора рассчитывают исходя из необходимой максимальной концентрации в ряду серийных разведений, учитывая фактор разбавления препарата при последующей инокуляции. Затем рабочий раствор в количестве 0,5 мл при помощи микропипетки со стерильным наконечником вносят в первую пробирку, содержащую 0,5 мл бульона. Тщательно перемешивают и новым стерильным наконечником переносят 0,5 мл раствора АБП в бульоне во вторую пробирку, содержащую первоначально 0,5 мл бульона. Эту процедуру повторяют, пока не будет приготовлен весь необходимый ряд разведений. Из последней пробирки 0,5 мл бульона удаляют.

Таким образом, получается ряд пробирок с растворами АБП, концентрации которых отличаются в соседних пробирках в 2 раза. Одновременно готовятся дополнительные ряды серийных разведений АБП для тестирования контрольных штаммов. Серия разведений обязательно должна включать в себя пограничные концентрации и допустимые диапазоны МПК для контрольных штаммов.

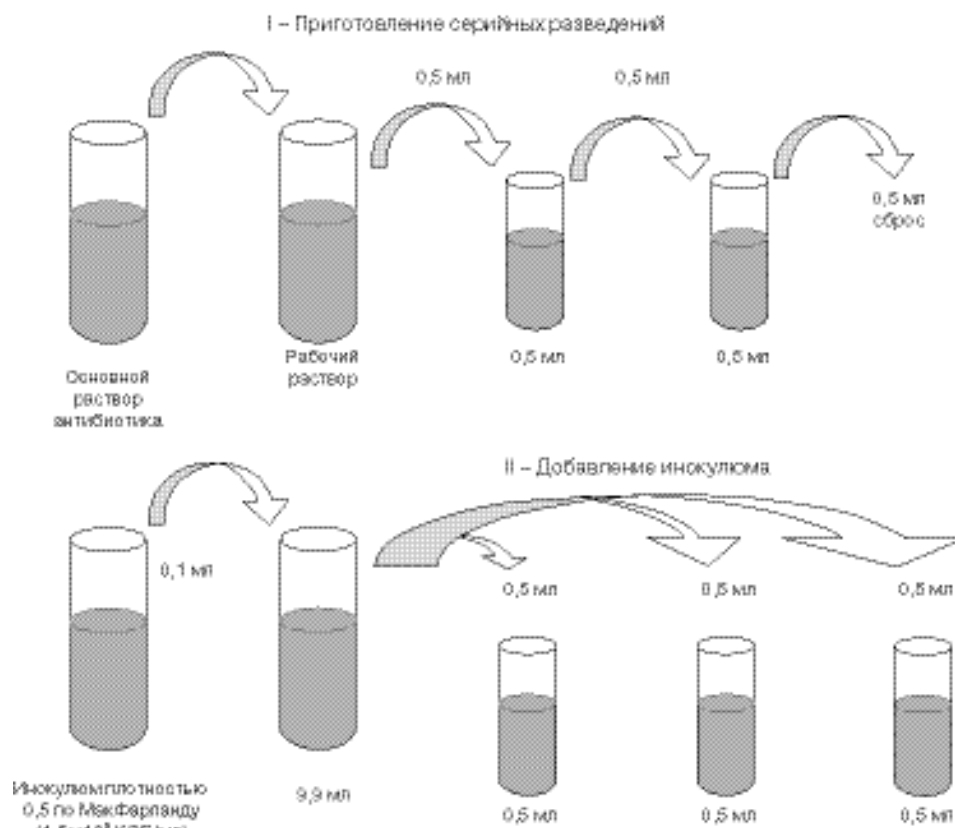


Рис. 1. Алгоритм определения чувствительности одной исследуемой культуры к одному АБП методом разведений в жидкой питательной среде

Приготовление инокулюма и инокуляция. Для инокуляции используют стандартную микробную взвесь, эквивалентную 0,5 по стандарту МакФарланда, разведенную в 100 раз на питательном бульоне, после чего концентрация микроорганизма в ней составит примерно 10^6 КОЕ/мл.

По 0,5 мл инокулюма вносят в каждую пробирку, содержащую по 0,5 мл соответствующего разведения АБП, и в одну пробирку с 0,5 мл питательного бульона без антибиотика («отрицательный» контроль). Конечная концентрация микроорганизма в каждой пробирке достигнет необходимой – примерно 5×10^5 КОЕ/мл. Инокулюм должен быть внесен в пробирки с разведениями АБП не позднее 15–30 мин с момента приготовления.

Инкубация. Пробирки закрывают стерильными ватно-марлевыми пробками или металлическим колпачками, и все пробирки с тестируемыми штаммами, кроме пробирки с «отрицательным» контролем, инкубируются в обычной атмосфере при температуре 35 °С в течение 16–20 или 20–24 ч (в зависимости от вида тестируемого микроорганизма). Пробирка с «отрицательным» контролем помещается в холодильник при 4 °С, где хранится до учета результатов.

Учет результатов. Для определения наличия роста микроорганизма пробирки с посевами просматриваются в проходящем свете. Рост культуры в присутствии АБП сравнивается с референтной пробиркой («отрицательный» контроль), содержащей исходный инокулюм и хранившейся в холодильнике. МПК определяется по наименьшей концентрации АБП, которая подавляет видимый рост микроорганизма.

Микрометод

Преимуществами микрометода является высокая производительность и возможность длительного хранения заранее приготовленных планшет. Тестирование проводится при величине конечного объема 0,2 мл и меньше, что позволяет значительно сократить количество расходных материалов. Методика не имеет отличий от макрометода, за исключением используемых объемов питательного бульона с разведениями антибиотиков и инокулюма, но требует дополнительного оснащения лаборатории многоканальными пипетками, 96-луночными планшетами для иммунологических исследований (с плоским дном) со стерильными крышками.

Первым этапом является подготовка планшет, пригодных для хранения. После внесения рабочих растворов антибиотиков в лунки запаиваемые в полиэтилен планшеты могут храниться при температуре ниже –60° С до момента использования. По-

вторное замораживание – оттаивание не допускается.

Для проведения исследования планшеты после извлечения из холодильника выдерживают до достижения ими комнатной температуры, после чего их инокулируют приготовленной суспензией исследуемого микроорганизма. При проведении инкубации планшет обязательно должен быть закрыт крышкой для предотвращения высыхания содержимого лунок.

Учет результатов проводят визуально или спектрофотометрически, сравнивая рост микроорганизма в присутствии АБП с ростом культуры в ячейке без АБП. За МПК принимают минимальную концентрацию, обеспечивающую полное подавление видимого роста исследуемого штамма.

Метод серийных микроразведений в бульоне легко поддается модификациям для разработки тест-систем. При использовании тест-систем, разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке, следует пользоваться инструкциями изготовителей.

Контроль качества. При постановке методов серийных разведений в бульоне необходимо проводить контроль роста культуры в среде без АБП. Необходимо также контролировать чистоту суспензии микроорганизма, использованной для инокуляции, путем высева на неселективные среды. Каждая партия тестируемых штаммов сопровождается внутренним контролем качества исследования с использованием соответствующих контрольных (референтных) штаммов.

4.2.3. Метод серийных разведений в агаре

Метод серийных разведений в агаре позволяет одновременно определить МПК партии штаммов (от 15 до 30 клинических штаммов + контрольные штаммы (в зависимости от используемой модели инокулятора).

Процедура. Принцип метода заключается в посеве тестируемых микроорганизмов на чашки Петри с агаром, содержащим последовательные двойные разведения антибиотиков. Одновременно проводится тестирование партии клинических штаммов и соответствующих контрольных штаммов, а также контроль роста микроорганизмов на чашках без АБП и контроль чистоты культуры путем высева образцов инокулюма на неселективные питательные среды.

Приготовление серийных разведений АБП. Из основного раствора исследуемого АБП готовят рабочий раствор в концентрации, в 10 раз превосходящей максимальную из используемых в конкретном исследовании. Затем готовят серию двукратных разведений рабочего раствора. Таким образом, концентра-

ция в АБП в каждом последующем разведении должна быть в 2 раза меньше чем в предыдущем. Для приготовления серии разведений используются любые стерильные химически инертные лабораторные ёмкости с завинчивающимися крышками объёмом не менее 10 мл (для удобства размешивания).

Питательная среда. Сухая агаризованная питательная среда растворяется и автоклавируется в соответствии с инструкцией изготовителя. После автоклавирования колбы с питательной средой помещаются на водяную баню при 48–50 °С, где выдерживаются до достижения указанной температуры, после чего в них асептически вносят рабочие растворы антибиотиков (1 часть рабочего раствора АБП на 9 частей расплавленного агара) и, при необходимости, термолабильные питательные добавки. Затем среду тщательно перемешивают и разливают по чашкам Петри, толщина слоя питательной среды в которых должна быть 3–4 мм.

Вторым способом приготовления чашек Петри с агаром, содержащим разведения АБП, является смешивание питательной среды и раствора АБП непосредственно в чашке Петри. Для приготовления стандартных пластиковых чашек диаметром 90 мм необходимо к 2 мл раствора АБП добавить 18 мл разогретого до 50 °С жидкого агара. Чашки предварительно маркируются с указанием препарата и его концентрации. Очень важно тщательно перемешивать агар до того, как он начнёт застывать для равномерного распределения АБП по всей толщине питательной среды. Перемешивание производится на горизонтальной поверхности последовательно плавными разнонаправленными круговыми движениями чашки. После приготовления чашек агар должен затвердеть в горизонтальном положении. Нельзя резко передвигать, переносить чашки до полного застывания агара.

Параллельно с чашками Петри, содержащими растворы антибиотиков, для контроля роста готовят чашки Петри без антибиотиков. Чашки оставляют при комнатной температуре для застывания и подсушивания на 10–12 ч.

Приготовленные указанным образом чашки Петри предпочтительнее использовать немедленно, однако допускается хранение в запаянных полиэтиленовых пакетах при 4–8 °С в течение 5 сут. При этом необходимо иметь в виду, что некоторые бета-лактамы антибиотики (прежде всего, ампициллин, цефаклор, имипенем), особенно при низких концентрациях не выдерживают даже указанный срок хранения. В этой связи стабильность антибиотиков в приготовленных в лаборатории чашках Петри целесообразно устанавливать экспериментально с использованием референтных штаммов.

Приготовление инокулюма и инокуляция. Конечная посевная доза исследуемого микроорганизма на поверхности питательной среды должна составлять 10^4 КОЕ. Поскольку коммерческие инокуляторы или стандартная бактериологическая петля диаметром 3,0 мм переносят 1–2 мкл жидкости, концентрация микроорганизмов в исходной суспензии должна быть 10^7 КОЕ/мл. Такую концентрацию можно получить при разведении стандартной микробной суспензии, соответствующей стандарту 0,5 по МакФарланду в 10 раз. Полученную суспензию необходимо инокулировать на поверхность агара в течение 15 мин после приготовления, при этом образуется пятно диаметром 5–8 мм.

Для контроля качества приготовления суспензий периодически рекомендуется проводить подсчет реальных КОЕ путем высева образца приготовленного инокулюма на неселективные питательные среды.

Инкубация. После инокуляции чашки оставляют при комнатной температуре для подсыхания, далее переворачивают и инкубируют при температуре 35 °С в течение 18–24 ч (в зависимости от вида тестируемого микроорганизма).

Учет результатов. Учет результатов проводят, поместив чашку на темную не отражающую свет поверхность. За МПК принимают концентрацию, вызвавшую полную ингибицию видимого роста. Для дифференцировки нежного роста от налета, оставшегося после инокулята, в ряде случаев целесообразно использовать увеличение. Появление единственной колонии на чашке с концентрацией на 1 разведение выше, чем явная МПК, можно не учитывать. Результат оценки антибиотикочувствительности имеет смысл учитывать только при подтверждении чистоты культуры (см. Контроль качества).

Контроль качества. При постановке методов серийных разведений в агаре необходимо проводить контроль роста культуры на чашке Петри с питательной средой, не содержащей АБП. Важнейшим требованием контроля качества является высеив использованной для инокуляции суспензии на плотную неселективную среду для подтверждения чистоты культуры! Каждая партия тестируемых штаммов сопровождается внутренним контролем качества исследования с использованием соответствующих контрольных (референтных) штаммов.

4.2.4. Общие замечания по методам серийных разведений

Несмотря на то, что методы серийных разведений являются наиболее точными и информативными, их постановка в практических лабораториях

сопряжена со значительными методическим трудностями. Прежде всего речь идет о необходимости использования субстанций антибиотиков с известным уровнем активности, строгого соблюдения режимов хранения, тщательного выполнения контроля качества питательных сред, трудоемкости приготовления рабочих растворов антибиотиков.

Использование тест-систем на основе метода микроразведений позволяет избегать трудоемких процедур по стандартизации подготовительных этапов, но при этом обеспечивает получение достоверных количественных результатов по уровню антибиотикорезистентности. Весьма экономичным и простым в исполнении является также вариант метода серийных микроразведений, основанный на использовании двух пороговых концентраций, позволяющий получить качественные результаты (т. е. распределить штаммы по чувствительности на три категории).

4.3. Диско-диффузионный метод (ДДМ)

Принцип метода. ДДМ определения чувствительности основан на способности АБП диффундировать из пропитанных ими бумажных дисков в питательную среду, угнетая рост микроорганизмов, посеянных на поверхности агара.

Питательная среда. Для определения чувствительности ДДМ используют такую же, как и для метода разведений в агаре, питательную среду. К качеству питательных сред для постановки диско-диффузионного метода выдвигаются те же требования, что и к плотным питательным средам для постановки метода серийных разведений в агаре, соответственно используются и те же методы контроля качества.

Приготовление чашек Петри с плотной питательной средой связано с некоторыми особенностями. Плотную питательную среду готовят в соответствии с инструкцией изготовителя. Важным моментом при определении чувствительности ДДМ является толщина слоя агара в чашке. Она должна составлять $4,0 \pm 0,5$ мм, что достигается при внесении в чашку Петри диаметром 90 мм строго 20 мл агара, диаметром 100 мм – 25 мл агара, а диаметром 150 мм – 60 мл агара. Перед заполнением расплавленной средой чашки Петри устанавливают на строго горизонтальную поверхность (выверенную по уровню, без впадин и выпуклостей). Соблюдение указанных предосторожностей необходимо в связи с тем, что размер и форма зоны подавления роста зависят от глубины и равномерности агарового слоя.

После заполнения чашки оставляют при комнатной температуре для застывания. Хранить чаш-

ки можно запаянными в полиэтиленовые пакеты при $4-8^{\circ}\text{C}$ в течение 7–10 сут. При использовании свежеприготовленных чашек или чашек после хранения в холодильнике их необходимо подсушить перед инокуляцией, что достигается инкубацией при 35°C с приоткрытой крышкой в течение 10–20 мин. Перед инокуляцией необходимо проконтролировать отсутствие конденсата жидкости на внутренней поверхности крышек.

Диски с антибиотиками. Для определения чувствительности ДДМ следует использовать только стандартизированные качественные диски. Изготовление дисков с АБП, необходимых для определения чувствительности диско-диффузионным методом, в лабораторных условиях нецелесообразно. Это связано с жесткими требованиями к исходным материалам (субстанциям АБП, картону) и со значительной трудоемкостью методов контроля качества дисков.

Для получения правильных результатов определения чувствительности ДДМ необходимо строго соблюдать правила хранения и использования коммерческих дисков, в противном случае содержание в них антибиотиков может снизиться ниже допустимого уровня (прежде всего в результате увлажнения) еще до истечения срока годности.

Долговременное хранение дисков с АБП осуществляется в герметичной упаковке в морозильной камере при температуре -18°C и ниже. Небольшие партии дисков, используемые в повседневной работе, можно хранить в холодильнике при температуре $4-8^{\circ}\text{C}$, плотно укупороженными так, чтобы гарантировать невозможность попадания во флакон влаги, кроме того для дополнительной защиты от влаги во флаконах (картриджах) с дисками коммерческого изготовления содержится специальный влагопоглотитель (силикагель).

Флаконы (картриджи) с дисками следует извлекать из холодильника за 1 ч до начала работы и выдерживать герметично закрытыми до достижения ими комнатной температуры, что предотвращает образование конденсата на дисках после открывания флаконов.

Приготовление бактериальной суспензии и инокуляция. При определении чувствительности ДДМ используют стандартный инокулюм, соответствующий по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда и содержащий примерно $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Инокулюм следует использовать в течение 15 минут после приготовления. Для инокуляции приготовленных чашек с агаром можно использовать два способа.

1. Наиболее удобным способом инокуляции является использование стерильных ватных тампонов. Тампон необходимо погрузить в стандартную

суспензию микроорганизма, затем избыток инокулюма удалить, отжав тампон о стенки пробирки. Инокуляцию проводят штриховыми движениями в трех направлениях, поворачивая чашку Петри на 60°.

2. При использовании второго способа стандартный инокулюм наносят пипеткой на поверхность чашки Петри с питательной средой в объеме 1–2 мл, равномерно распределяют по поверхности покачиванием, после чего удаляют избыток инокулюма пипеткой. Приоткрытые чашки подсушивают при комнатной температуре в течение 10–15 мин.

Апликация дисков и инкубация. Не позднее, чем через 15 мин после инокуляции на поверхность питательной среды наносят диски с АБП. Апликацию дисков проводят с помощью стерильного пинцета или автоматического диспенсера. Расстояние от диска до края чашки и между дисками должно быть 15–20 мм. Таким образом, на одну чашку диаметром 100 мм следует помещать не более 6 дисков с АБП. Диски должны равномерно контактировать с поверхностью агара, для чего их следует аккуратно прижать пинцетом.

Непосредственно после апликации дисков чашки Петри помещают в термостат кверху дном и инкубируют при температуре 35 °С в течение 18–24 ч (в зависимости от вида тестируемого микроорганизма). Увеличение интервала времени между нанесением дисков на поверхность среды и началом инкубации (а соответственно – началом роста исследуемой культуры микроорганизма) приводит к «преддиффузии» АБП в агар и к увеличению диаметра зоны подавления роста.

Учет результатов. После окончания инкубации чашки помещают кверху дном на темную матовую поверхность так, чтобы свет падал на них под углом в 45° (учет в отраженном свете). Диаметр зон задержки роста измеряют с точностью до 1 мм, предпочтительнее пользоваться штангенциркулем или кронциркулем.

При измерении зон задержки роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста. Не следует обращать внимания на очень мелкие колонии, выявляемые в пределах зоны задержки роста только при особых условиях освещения или увеличении, и едва заметный налет у края зоны. Исключение составляют случаи учета результатов определения чувствительности стафилококков к оксациллину, когда необходимо учитывать и самые мелкие колонии, выявляемые в пределах четкой зоны подавления роста.

Крупные колонии, выявляемые в пределах четкой зоны подавления роста, свидетельствуют о на-

личии посторонней микрофлоры или о гетерорезистентности популяции микроорганизмов, в этом случае необходимо повторить идентификацию микроорганизма, формирующего эту колонию, и определение чувствительности этого штамма.

При определении чувствительности ДДМ роящихся штаммов протей, зона подавления роста может быть затянута тонкой вуалеобразной пленкой, которая не мешает установлению границы зоны и не учитывается при регистрации результатов.

При определении чувствительности к сульфаниламидам и их комбинации с триметопримом границу зоны подавления роста следует учитывать на уровне подавления роста на 80%. Это связано с тем, что под действием этих препаратов перед полным подавлением роста возможно завершение 1–2 циклов пролиферации микроорганизма.

5. Контроль качества определения чувствительности

При определении чувствительности микроорганизмов к АБП любым методом необходимо выполнять процедуры внутреннего контроля качества исследования.

Достоверность результатов исследования чувствительности микроорганизмов к АБП зависит от следующих основных параметров:

- состава питательной среды;
- соответствия реальной активности используемых антибиотиков (или их содержания в дисках) паспортным характеристикам (активности);
- соблюдения стандартности выполнения всех лабораторных процедур.

5.1. Контроль чистоты роста культуры

Образец инокулюма, использованного для оценки чувствительности, необходимо засеять на чашку с неселективной питательной средой и инкубировать в течение ночи. При выявлении на неселективной среде смешанной культуры результаты оценки антибиотикочувствительности не учитывают, исследование необходимо повторить.

5.2. Контроль качества питательных сред

Контроль роста. Каждая партия плотных питательных сред для определения чувствительности должна проверяться на пригодность для роста тестируемых микроорганизмов. Для этого используют соответствующие контрольные штаммы: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*. Из точных культур указанных микроорганизмов гото-

вят микробную взвесь, соответствующую по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда (содержащую приблизительно $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Из полученной микробной взвеси готовят серию последовательных разведений 1:10. Затем на приготовленные чашки с соответствующим агаром высевают по 0,1 мл взвеси 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} разведений, содержащих соответственно 1×10^3 , 1×10^2 , 1×10^1 КОЕ/мл. При хороших питательных свойствах среды должен отмечаться рост микроорганизмов из 10^{-6} , 10^{-7} разведений.

Для контроля роста при определении чувствительности методами разведений (в агаре, в жидкой питательной среде) используют чашки с агаром, пробирки с бульоном, или специально выделенные лунки микротитровального планшета, в которые не внесен АБП.

Контроль стерильности. Для контроля стерильности проводят инкубацию при 35 °С в течение 24 или более часов репрезентативного количества чашек с агаром из каждой партии при определении чувствительности ДДМ, чашек с агаром или пробирок с бульоном, не содержащих антибиотиков, при тестировании методом разведений в агаре или макроразведений в бульоне, соответственно. При определении чувствительности методом микроразведений контроль стерильности проводится по специально выделенным для этой цели лункам микротитровального планшета, в которые не вносят растворы антибиотиков и микробную взвесь.

Проверка pH агара. В условиях рутинной работы лаборатории допустимо не контролировать pH приготовленного агара, если результаты тестирования контрольных штаммов находятся в необходимых границах. При возникновении проблем с результатами тестирования контрольных штаммов, особенно к АБП, активность которых может существенно изменяться под влиянием pH питательной среды (аминогликозиды, макролиды, тетрациклины и др.), необходимо провести определение pH среды после автоклавирования, внесения всех необходимых добавок и охлаждения до комнатной температуры (25 °С). Для достоверного определения pH необходимо использовать pH-метр с поверхностно-активным электродом, другие методы определения pH (с помощью лакмусовой бумаги, обычного pH-метра) не должны использоваться, так как не обеспечивают получения достаточно точных результатов. Приемлемый диапазон pH для питательных сред при определении чувствительности 7,2–7,4. При pH среды, выходящей за указанные пределы, возможны существенные отклонения результатов определения чувствительности от должных значений.

Контроль катионного состава. Для получения воспроизводимых результатов определения чувствительности к АБП (особенно к аминогликозидам, фторхинолонам, карбапенемам, тетрациклинам и некоторым другим) питательная среда должна содержать строго стандартизированные концентрации двухвалентных катионов, прежде всего Ca^{2+} и Mg^{2+} ($\text{Ca}^{2+} = 20\text{--}25$ мг/л и $\text{Mg}^{2+} = 10\text{--}12,5$ мг/л). Применение метода атомной абсорбционной спектрофотометрии для непосредственной оценки концентрации двухвалентных катионов в среде в повседневной практике мало реально.

О содержании в среде двухвалентных катионов косвенно можно судить по результатам тестирования чувствительности контрольного штамма *Pseudomonas aeruginosa* к аминогликозидам (диаметр зоны вокруг диска с гентамицином должен быть в пределах 16–21 мм, а МПК гентамицина – в пределах 0,5–2,0 мкг/мл).

Контроль содержания тимина и тимидина. При определении чувствительности к АБП из группы антагонистов фолиевой кислоты (антифолатов) – сульфаниламидов и триметоприма – критически важным показателем является содержание антагонистов действия этих препаратов – тимина и тимидина в питательной среде. Питательные среды для определения чувствительности к сульфаниламидам и триметоприму должны содержать минимальные концентрации тимидина. О пригодности питательной среды для определения чувствительности к антифолатам можно косвенно судить по результатам тестирования контрольного штамма *Enterococcus faecalis*. Среда считается удовлетворительной по качеству при МПК триметоприма/сульфаметоксазола в отношении *E. faecalis* <0,5/9,5 мг/л и диаметре зоны подавления роста вокруг диска с этим АБП ≥ 20 мм.

5.3. Интегральный контроль качества определения чувствительности

Наиболее доступным интегральным методом оценки качества определения чувствительности является сопоставление результатов определения чувствительности (МПК или диаметров зон подавления роста) контрольных (референтных) штаммов микроорганизмов с соответствующими показателями, приведенными в их паспортной характеристике. Тестирование контрольных штаммов проводят в соответствии с описанными выше методами параллельно тестированию клинических изолятов.

Контрольные (референтные) штаммы микроорганизмов. В качестве контрольных используют штаммы, отличающиеся генетической стабильнос-

тью и хорошо изученными фенотипическими характеристиками, в том числе и уровнем чувствительности к АБП. Если при исследовании чувствительности к АБП контрольных штаммов получены значения МПК или диаметров зон подавления роста, соответствующие паспортным характеристикам этих штаммов, то это свидетельствует о стандартности условий постановки эксперимента. Результаты определения чувствительности клинических изолятов, полученные в этих условиях, следует признать достоверными.

Выбор референтных штаммов для проведения контроля качества тестирования определяется видом исследуемого микроорганизма.

При детекции отдельных механизмов резистентности (бета-лактамазы расширенного спектра – БЛРС, метициллинорезистентности и др.) возникает необходимость использования контрольных штаммов, обладающих указанными механизмами.

Допустимые диапазоны значений МПК и диаметров зон подавления роста для основных контрольных штаммов представлены в табл. 2–5.

5.4. Хранение контрольных штаммов

В условиях лаборатории штаммы должны храниться таким образом, чтобы возможность мутаций и контаминации культуры была минимальной. Для этого создается банк контрольных штаммов, предназначенный для длительного хранения, а для ежедневной рутинной работы используются регулярно субкультивируемые культуры.

Для длительного хранения штаммов существуют два основных способа. Первый состоит в приготовлении суспензии микроорганизмов в стабилизирующем растворе (50% фетальной телячьей сыворотки в бульоне, 10–15% глицерина в триптиказо-соевом бульоне, дефибрированная баранья или кроличья кровь). Наилучшую сохранность культур удастся получить при хранении в замороженном состоянии при температуре -70°C и ниже в морозильной камере или в жидком азоте. Другой метод длительного хранения контрольных штаммов – в лиофилизированном виде.

Для непродолжительного хранения «рабочих» контрольных штаммов их выращивают в пробирке со скошенным агаром (триптиказо-соевым или другим аналогичным для «непривередливых» микроорганизмов, шоколадным для «привередливых» бактерий) и хранят в холодильнике при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$, субкультивируя еженедельно.

В случае, если «рабочие» контрольные штаммы были контаминированы или результаты определения чувствительности контрольного штамма не попадают в необходимые пределы, и это не может

быть объяснено нарушениями методики определения чувствительности, «рабочий» штамм должен быть заменен на свежий из банка контрольных штаммов.

Перед использованием для контроля качества определения чувствительности хранившийся контрольный штамм должен быть дважды субкультивирован на подходящих питательных средах.

5.5. Частота проведения контроля качества

Оптимальным является проведение контроля качества определения чувствительности с использованием набора контрольных штаммов ежедневно, параллельно с тестированием клинических изолятов.

Однако на практике при получении достаточно стабильных результатов контроля качества в течение хотя бы одного месяца частота контрольных исследований может быть сокращена до 1–2 раз в неделю. Контрольные исследования необходимо проводить при использовании новых партий реагентов, прежде всего питательных сред.

В то же время, если при проведении подобного тестирования получаемые результаты окажутся за пределами указанных границ, необходимо вернуться к ежедневному контролю качества для выяснения причины получения неправильных результатов.

6. Определение чувствительности отдельных групп бактерий к АБП и интерпретация результатов

6.1. Принципы выбора АБП для тестирования различных видов микроорганизмов и интерпретации результатов

Выбор АБП. Основой для выбора АБП, подлежащих включению в исследование, являются данные о природной чувствительности отдельных видов микроорганизмов или их групп о распространении среди них приобретенной резистентности, а также о клинической эффективности АБП.

В исследование целесообразно включать АБП, обладающие в отношении выделенных микроорганизмов природной активностью и клинически подтвержденной эффективностью при соответствующих инфекциях. Учитывая значительное количество имеющихся в клинической практике АБП, различия между лечебными учреждениями по контингенту пациентов, особенностям этиологической структуры инфекций и по распространенности приобретенной антибиотикорезистентности, создать единые стандартные наборы АБП для всех лечебных учреждений не представляется возможным.

В настоящее время перечень АБП, чувствительность к которым рекомендуется определять у различных видов микроорганизмов, принято подразделять на две группы: подлежащие изучению в первую очередь (I группа) и дополнительные (II группа). Оценка чувствительности к препаратам I группы позволяет получить минимально необходимую информацию для обоснования рациональной терапии инфекции, вызванной исследуемым микроорганизмом. Информативность исследований возрастает по мере увеличения количества включенных в исследование АБП из группы II.

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что прогнозирование клинической эффективности АБП на основе оценки фенотипа (антибиотикограммы) менее информативно, чем ее прогнозирование на основе выявления генотипа (набора детерминант резистентности) данного патогена. Однако непосредственная детекция детерминант резистентности генетическими методами (генотипирование) в рутинной практике в большинстве случаев неосуществима. В ряде случаев генотипирование может быть заменено оценкой чувствительности к АБП, являющимся маркерами того или иного механизма устойчивости.

Наиболее демонстративным примером указанного подхода является использование оксациллина в качестве маркера устойчивости *Staphylococcus* spp. ко всем бета-лактамам антибиотикам, связанной с наличием *mecA* гена. На практике возможны ситуации, когда исследуемый микроорганизм при обычном тестировании проявляет устойчивость к оксациллину, но чувствительность к другим бета-лактамам. В указанных случаях приоритет отдается результатам, получаемым при тестировании оксациллина.

Следующей важной особенностью, которую необходимо учитывать при составлении наборов АБП для изучения чувствительности, являются закономерности перекрестной резистентности бактерий к различным представителям одной группы АБП. В пределах некоторых групп АБП можно выделить подгруппы препаратов, в отношении которых бактерии проявляют полную перекрестную резистентность. В этих случаях на практике достаточно оценивать чувствительность только к одному АБП данной подгруппы.

Окончательное формирование наборов АБП для определения чувствительности различных видов микроорганизмов в конкретных учреждениях является задачей врача-бактериолога, для ее решения необходимо привлекать врачей клинических специальностей.

Интерпретация результатов. Интерпретация результатов оценки чувствительности заключается

в прогнозировании результата антибактериальной терапии на основе данных исследования возбудителя инфекционной болезни *in vitro*.

Интерпретация результатов оценки антибиоточувствительности заключается в отнесении исследуемого микроорганизма к одной из трех категорий:

- чувствительный – штамм подавляется при концентрациях АБП, создающихся в органах и тканях человека при рекомендуемых режимах дозирования. Лечение инфекции, вызванной микроорганизмом, относящимся к этой категории, обычно эффективно при применении АБП в рекомендуемых дозах;

- промежуточный – МПК АБП в отношении штаммов этой категории выше, чем в отношении чувствительных, но находится в пределах, достижимых при рекомендуемых режимах дозирования. Лечение инфекции, вызванной микроорганизмом, относящимся к этой категории, может быть эффективным при применении АБП в повышенных дозах, либо при локализации очага инфекции в тех органах или тканях, в которых в силу физиологических особенностей создаются повышенные концентрации АБП;

- устойчивый – штамм не подавляется при концентрациях АБП, создающихся в органах и тканях при рекомендуемых режимах дозирования. Для устойчивых штаммов характерно наличие определенных механизмов резистентности. Лечение инфекции, вызванной микроорганизмом, относящимся к этой категории, скорее всего будет неэффективным.

Интерпретация осуществляется на основании сопоставления результатов исследования (величины МПК АБП или диаметра зоны ингибиции роста) с пограничными значениями этих параметров, отделяющих чувствительные штаммы от промежуточных и промежуточные от устойчивых. При выборе значений пограничных концентраций АБП учитывают микробиологические, фармакокинетические, фармакодинамические, а также клинические факторы. Обоснование значений пограничных концентраций является сложным и во многом субъективным процессом.

Приведенные выше категории являются клинически ориентированными и не всегда коррелируют с микробиологическими. Возможны как ситуации, при которых чувствительный с микробиологической точки зрения штамм будет отнесен к устойчивым, так и обратные, при которых к чувствительным будет отнесен штамм, устойчивый с микробиологической точки зрения.

6.2. Определение чувствительности представителей семейства *Enterobacteriaceae*

Представители семейства *Enterobacteriaceae* являются одними из ведущих этиологических агентов

как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций, для которых характерно крайнее разнообразие возможных механизмов резистентности к АБП.

При тестировании микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* рекомендуется использовать отдельные наборы АБП для определения чувствительности возбудителей:

- внекишечных инфекций (кроме инфекций мочевыводящих путей);
- кишечных инфекций (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia* spp.);
- внебольничных инфекций мочевыводящих путей (ИМП).

Необходимость такого разделения связана с особенностями фармакокинетики отдельных АБП в желудочно-кишечном тракте и мочевыводящих путях, а также различиями в их клинической эффективности.

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности для штаммов *Enterobacteriaceae* (пограничные значения МПК АБП и соответствующие диаметры зон подавления роста) приведены в табл. 2.

Оценка антибиотикочувствительности *Enterobacteriaceae* – возбудителей внекишечных инфекций

Основу лечения внекишечных инфекций, вызываемых представителями семейства *Enterobacteriaceae*, составляют бета-лактамы. Выбор препаратов для включения в исследование чувствительности, а также принципы интерпретации результатов основываются на данных о природной активности антибиотиков. Несмотря на наличие природной активности в отношении некоторых представителей *Enterobacteriaceae* такие препараты, как незащищенные амино-, карбокси- и уреидопенициллины, а также цефалоспорины I поколения практически полностью утратили значение при лечении инфекций, вызываемых этими бактериями, в связи с этим оценка чувствительности к ним лишена практического смысла.

Препаратами, альтернативными бета-лактамам, являются аминогликозиды и фторхинолоны.

Оценивать чувствительность возбудителей внекишечных инфекций к тетрациклам, хлорамфениколу и ко-тримоксазолу в настоящее время нецелесообразно. Препараты относятся к бактериостатикам и существенно уступают по эффективности антибиотикам других групп, кроме этого среди микроорганизмов к ним широко распространена резистентность. Перечень препаратов, предлагаемых для тестирования в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* приведен в табл. 13.

Характеристика препаратов первого ряда. В первую очередь чувствительность представителей семейства *Enterobacteriaceae* необходимо оценивать к нижеследующим препаратам.

Ампициллин. Является типовым представителем подгруппы аминопенициллинов. Получаемые результаты можно полностью экстраполировать на амоксициллин. Оценивать чувствительность к амоксициллину нецелесообразно, поскольку критерии чувствительности к этому антибиотику для *Enterobacteriaceae* не обоснованы. Включение ампициллина в набор для тестирования *Enterobacteriaceae* объясняется не столько клиническим значением этого антибиотика, сколько важностью для оценки фенотипа исследуемого микроорганизма и внутреннего контроля качества

Ингибиторозащитные аминопенициллины. Амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам во многом сходны по своим антибактериальным свойствам. В то же время необходимо иметь в виду, что клавуланат является более эффективным ингибитором бета-лактамаз. Возможны отдельные случаи сохранения чувствительности к амоксициллину/клавуланату при устойчивости к ампициллину/сульбактаму.

Цефотаксим или цефтриаксон. Оба цефалоспорины практически идентичны по своим антибактериальным свойствам. Результаты определения чувствительности к указанным антибиотикам необходимо оценивать учитывая возможную продукцию микроорганизмами БЛРС. При подтверждении продукции БЛРС все цефалоспорины необходимо рассматривать как клинически недостаточно эффективные независимо от конкретных результатов тестирования.

Цефтазидим. Антибиотик не рекомендуется для лечения инфекций, вызываемых *Enterobacteriaceae*. Однако поскольку цефтазидим высокочувствителен к действию большинства БЛРС, то он может служить маркером продукции этих ферментов исследуемым микроорганизмом.

Гентамицин. Результаты, получаемые при оценке чувствительности к гентамицину, нельзя экстраполировать на другие аминогликозиды.

Фторхинолоны. Применительно к *Enterobacteriaceae* существенных различий в уровне антибактериальной активности между ципрофлоксацином, офлоксацином, пефлоксацином, а также новыми «антипневмококковыми» фторхинолонами нет. Между перечисленными препаратами наблюдают практически полную перекрестную резистентность. Выбор конкретного фторхинолона для включения в исследование должен основываться на местных условиях.

Характеристика дополнительных препаратов. Включение в набор для исследования дополнительных антибиотиков определяется особенностью ЛПУ.

В случае тяжелых, крайне тяжелых и особенно госпитальных инфекций в исследование целесообразно включать следующие антибиотики.

Карбапенемы. Поскольку устойчивость к этим антибиотикам среди *Enterobacteriaceae* встречается очень редко и, как правило, носит перекрестный характер между отдельными представителями группы, то в исследование достаточно включать лишь один препарат.

Цефетим. Антибиотик обладает значительно большей устойчивостью к хромосомным бета-лактамазам класса С в сравнении с цефалоспорином III поколения, может также сохранять активность в отношении части продуцентов БЛРС.

Цефоперазон/сульбактам, тикариллин/клавуланат. Препараты могут сохранять активность *in vitro* в отношении части продуцентов БЛРС. Однако клиническое значение этого феномена не определено. Данные, подтверждающие наличие или отсутствие клинической эффективности указанных АБП при инфекциях, вызываемых продуцентами БЛРС, отсутствуют.

Цефокситин. Антибиотик не имеет реального значения в лечении инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*, однако может быть использован для дифференцировки продуцентов БЛРС и AmpC: продуценты БЛРС – чувствительны, продуценты AmpC – устойчивы.

Амикацин. К амикацину сохраняет чувствительность значительная часть штаммов, устойчивых к гентамицину. Оценивать чувствительность *Enterobacteriaceae* к другим аминогликозидам нецелесообразно.

Для оценки чувствительности возбудителей инфекций легкой и средней степеней тяжести в исследование следует включать цефалоспорины II поколения и оральные цефалоспорины II–III поколений.

При определении чувствительности микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* особенно важным является выявление штаммов, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Необходимость дополнительной детекции данного механизма устойчивости связана с тем фактом, что часть продуцентов БЛРС при применении существующих критериев попадают в категорию чувствительных, однако клинические наблюдения свидетельствуют о недостаточной эффективности цефалоспоринов II–IV при инфекциях, вызываемых такими микроорганизмами. Для детек-

ции БЛРС предлагается последовательное проведение скрининга (выявление подозрительных штаммов) и подтверждающих тестов в отношении подозрительных штаммов. Для эффективного скрининга в рутинное микробиологическое исследование необходимо включать несколько цефалоспориновых антибиотиков, минимальный набор должен включать три цефалоспорины III поколения – цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим

Методы скрининга БЛРС и подтверждающие тесты приведены ниже.

В случае выявления или подозрения на продукцию БЛРС необходимо информировать лечащих врачей о высокой вероятности клинической неэффективности терапии пенициллинами и цефалоспорином I–IV поколений, независимо от конкретных результатов определения чувствительности.

При выдаче результатов тестирования микроорганизмов группы *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia* необходимо указывать, что при монотерапии генерализованных инфекций, вызванных данными возбудителями, цефалоспорином III поколения возможно развитие резистентности в процессе лечения.

При интерпретации результатов оценки устойчивости к аминогликозидам следует ориентироваться на следующие особенности. Широкий субстратный профиль аминогликозидмодифицирующих ферментов, возможность продукции микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* одновременно нескольких ферментов приводят к частой перекрестной резистентности между отдельными препаратами. На основании данных о чувствительности или устойчивости исследуемого микроорганизма к одному или нескольким аминогликозидам прогнозировать уровень резистентности к другим антибиотикам этой группы практически невозможно.

Интерпретация результатов оценки резистентности к хинолонам, как правило, не вызывает затруднения. Штаммы, устойчивые к нефторированным хинолонам, могут сохранять чувствительность к фторированным. На практике можно считать, что между цiproфлоксацином, офлоксацином, пефлоксацином и ломефлоксацином имеется полная перекрестная резистентность. Современные антипневмококковые фторхинолоны (левофлоксацин, спарфлоксацин и моксифлоксацин) не имеют преимуществ перед перечисленными препаратами и характеризуются перекрестной резистентностью.

Тестирование *Enterobacteriaceae* – возбудителей кишечных инфекций. Основную роль в этиологии кишечных инфекций играют представители родов *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia* и *Yersinia*, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*, а также

семейств *Spirillaceae* (род *Campylobacter*) и *Vibrionaceae*. В рутинной практике при кишечных инфекциях определение чувствительности следует проводить только для штаммов семейства *Enterobacteriaceae*.

Перечень АБП, подлежащих исследованию, весьма ограничен и включает препараты с подтвержденной клинической эффективностью (табл. 14). При генерализованных инфекциях, вызванных микроорганизмами рода *Salmonella* (выделение возбудителя из стерильных локусов), в исследование необходимо включать цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон).

Дополнительно возможно включение хлорамфеникола и тетрациклинов, однако их роль в лечении инфекций желудочно-кишечного тракта представляется на сегодняшний день крайне сомнительной. В то же время результаты определения чувствительности к этим АБП могут иметь определенное значение для эпидемиологического мониторинга.

Тестирование *Enterobacteriaceae* – возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей (ИМП). С практической точки зрения ИМП очень важно разделять на внебольничные и нозокомиальные. Для тестирования штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных при нозокомиальных ИМП, следует использовать тот же перечень АБП, что и для определения чувствительности возбудителей инфекций различной локализации.

Формирование отдельного набора антибактериальных препаратов для оценки чувствительности возбудителей внебольничных ИМП целесообразно при наличии значительного потока таких исследований. Примерный перечень препаратов приведен в табл. 15.

Выявление БЛРС у штаммов *Enterobacteriaceae* фенотипическими методами

Обоснованные рекомендации по выявлению БЛРС фенотипическими методами распространяются только на штаммы *Klebsiella* spp. и *E. coli*. Однако продукция БЛРС может отмечаться практически у всех видов семейства *Enterobacteriaceae* и ряда других грамотрицательных микроорганизмов. Учитывая распространенность ферментов этой группы, представляется целесообразным проведение скрининга всех выделенных в лаборатории штаммов *Enterobacteriaceae* с последующим использованием специальных подтверждающих исследований у любых штаммов, которые по данным предварительного тестирования проявляют пониженную чувствительность хотя бы к одному из цефалоспоринов III поколения (МПК ≥ 2 мг/л, либо эквивалентное уменьшение диаметра зоны подавления роста – табл. 3).

Скрининг не предполагает проведения специального исследования, его основу должен составлять анализ данных, получаемых в рутинной практике. В то же время для эффективного скрининга в рутинное микробиологическое исследование необходимо включать несколько цефалоспориновых антибиотиков, даже если использование некоторых из них в качестве терапевтических препаратов не планируется. Наиболее чувствительными к гидролизу БЛРС считаются цефподоксим и цефтазидим. Соответственно эти препараты целесообразно включать в набор для определения чувствительности *Enterobacteriaceae*. При отсутствии возможности тестирования цефподоксима минимальный набор цефалоспоринов III поколения, используемых для определения чувствительности грамотрицательных микроорганизмов, должен включать цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим.

Чем больше цефалоспоринов использовано для тестирования, тем более достоверными будут результаты выявления БЛРС. Некоторые штаммы могут проявлять высокий уровень устойчивости ко всем АБП, у других же обнаруживается лишь незначительное повышение МПК к 1–2 АБП цефалоспоринового ряда. Результаты тестирования *Klebsiella* spp. и *E. coli* к цефалоспорином, указывающие на возможную продукцию БЛРС этими штаммами, приведены в табл. 10.

После выявления штамма, подозрительного на продукцию БЛРС, рекомендуется провести подтверждающий тест.

Тесты, подтверждающие продукцию БЛРС. Все фенотипические тесты для подтверждения продукции БЛРС являются вариантами стандартных методов определения чувствительности к АБП и основаны на ингибции БЛРС клавуланатом. При постановке этих тестов проводится сравнение чувствительности исследуемых микроорганизмов к различным цефалоспорином III поколения и к комбинации этих антибиотиков с клавулановой кислотой.

Диско-диффузионный метод предусматривает использование стандартных дисков с обычным содержанием цефотаксима и цефтазидима (30 мкг) или диска с цефподоксимом (10 мкг), а также дисков, содержащих комбинации: цефотаксим + клавуланат, цефтазидим + клавуланат (30/10 мкг) или цефподоксим + клавуланат (10/10 мкг). В исследование целесообразно включать одновременно и диски с цефотаксимом, и диски с цефтазидимом и их комбинациями с клавуланатом.

Постановка теста. Методика приготовления микробной взвеси и инокуляции чашек с агаром стандартные. На поверхность агара накладывают

диски с цефалоспоридами и их комбинациями с клавулановой кислотой. Чашки инкубируют в термостате при 35°С в течение 18–20 ч.

Интерпретация результатов. Различия в диаметрах зон подавления роста для дисков с цефподоксимом/клавулановой кислотой и цефподоксимом на 6 мм и более, для дисков с цефотаксимом/клавулановой кислотой и цефотаксимом, цефтазидимом/клавулановой кислотой и цефтазидимом – на 5 мм и более свидетельствует о продукции штаммом БЛРС. Необходимо подчеркнуть, что результат считается положительным, если указанные различия получены хотя бы для одной пары дисков.

Контроль качества. Для контроля качества исследования необходимо использовать 2 штамма (отрицательный и положительный контроли):

- отрицательный контроль: при тестировании контрольного штамма *E. coli*, не продуцирующего β-лактамаз, различия в диаметрах зон между дисками с ингибитором и без него не должны превышать 2,0 мм;

- положительный контроль: при тестировании контрольного штамма *K. pneumoniae*, продуцирующего БЛРС, различия в диаметрах зон между дисками с цефподоксимом/клавулановой кислотой и цефподоксимом ≥ 3 мм, с цефотаксимом/клавулановой кислотой и цефотаксимом >3 мм, с цефтазидимом/клавулановой кислотой и цефтазидимом ≥ 3 мм.

Метод серийных разведений в бульоне предполагает использование двойных серийных разведений препаратов в следующих диапазонах концентраций: цефтазида – от 0,25 до 128,0 мг/л, цефтазида/клавуланата – от 0,25/4,0 до 128,0/4,0 мг/л; цефотаксима от 0,25 до 64,0 мг/л; цефотаксима/клавуланата – от 0,25/4,0 до 64,0/4,0 мг/л. В исследование целесообразно включать оба цефалоспорины и их комбинации с клавулановой кислотой.

Постановка теста. Методика выполнения исследования (приготовление разведений антибиотиков в бульоне, микробной взвеси, инокуляция и инкубация) – стандартная.

Интерпретация результатов. Снижение МПК цефтазида или цефотаксима не менее чем в 8 раз (на 3 последовательных двукратных разведения) в присутствии ингибитора, в сравнении со значениями МПК соответствующих цефалоспоринов без ингибиторов, свидетельствует о продукции штаммом БЛРС.

Контроль качества:

- Отрицательный контроль: при тестировании контрольного штамма *E. coli*, не продуцирующего β-лактамаз, соотношения МПК соответствующих цефалоспоринов III поколения к МПК их комбинации с клавуланатом должны быть <8 ;

- положительный контроль: для штамма *K. pneumoniae*, продуцирующего БЛРС, соотношения значений МПК цефалоспоринов и МПК их комбинаций с клавуланатом должны быть ≥ 8 .

Метод двойных дисков. Хотя этот метод и не относится к хорошо стандартизованным, его чувствительность, специфичность и простота выполнения позволяют рассматривать приемлемым методом для рутинной практики. Метод предполагает использование доступных коммерческих дисков с цефалоспоридами III поколения и с амоксициллином/клавуланатом.

Метод «двойных дисков» представляет собой вариант классического ДДМ определения чувствительности, который позволяет выявить продукцию БЛРС по наличию расширенной зоны подавления роста вокруг диска с каким-либо цефалоспорином III поколения напротив диска, содержащего клавулановую кислоту (синергизм отмечается в участке пересечения зон диффузии двух дисков, расположенных на небольшом расстоянии друг от друга).

Постановка теста. Методика приготовления микробной взвеси, инокуляции и инкубации чашек не имеет отличий от стандартного ДДМ. Особенностью метода является то, что через 5–10 мин после инокуляции на поверхность агара накладывают диски с АБП: в центр – диск, содержащий клавулановую кислоту, обычно в виде комбинации амокси-

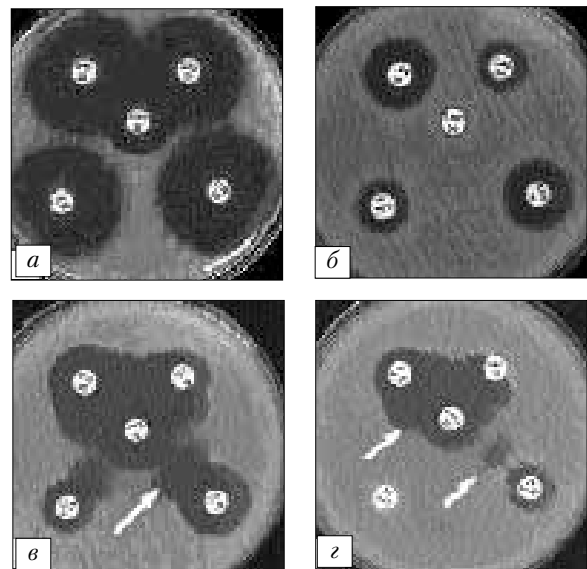


Рис. 2. Выявление продукции БЛРС с помощью метода «двойных дисков». Отрицательные результаты: а) *E. coli* (БЛРС-); б) *E. cloacae* (гиперпродукция AmpC). Положительные результаты: в) и з) – *K. pneumoniae* (БЛРС+). Обозначения дисков: AMC – амоксициллин/клавулановая кислота (20/10 мкг), CAZ – цефтазидим (30 мкг), CPO – цефпиром (30 мкг)

циллин/клавуланат (20/10 мкг), по бокам от него на расстоянии 20 и 30 мм между центрами дисков – диски с цефтазидимом (30 мкг) и цефотаксимом (30 мкг). Использование двух дисков каждого АБП, расположенных на разном расстоянии от диска с клавулановой кислотой, позволяет повысить эффективность обнаружения БЛРС.

Интерпретация результатов. Если тестируемый микроорганизм вырабатывает БЛРС (действие которых в большинстве случаев обратимо клавуланатом), зона подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения окажется «вытянутой» в сторону диска с амоксициллином/клавуланатом (рис. 2). Причиной данного эффекта является дополнительное подавление роста микроорганизма в той зоне, куда диффундируют и клавуланат, и цефалоспорин III поколения. Тест сугубо качественный и требует определенных навыков при интерпретации.

Контроль качества. Параллельно с анализом исследуемых культур тестируют контрольные штаммы.

К сожалению, ни один из традиционных микробиологических методов, основанных на оценке фенотипа микроорганизма, не обеспечивает выявление БЛРС в 100% случаев. Ситуация существенно затрудняется при наличии у микроорганизмов нескольких детерминант устойчивости одновременно, что встречается достаточно часто. Например, при продукции БЛРС и гиперпродукции хромосомных бета-лактамаз класса С устойчивость последних к клавуланату маскирует присутствие БЛРС.

6.3. Определение чувствительности *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и других неферментирующих бактерий (НФБ)

При определении чувствительности НФБ следует иметь в виду, что ДДМ достаточно стандартизован лишь для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. При исследовании *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas* spp. (кроме *P. aeruginosa*) и других НФБ предпочтение следует отдавать методам серийных разведений. Примерный перечень АБП, рекомендуемых для определения чувствительности рассматриваемой группы бактерий приведен в табл. 12.

Препараты первого ряда. В первую очередь для оценки антибиотикоустойчивости *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. следует использовать препараты, отличающиеся наибольшей природной активностью.

Цефтазидим. Является одним из основных АБП, используемых для лечения инфекций, вызы-

ваемых рассматриваемой группой микроорганизмов.

Цефепим. При сопоставимом с цефтазидимом уровне природной активности в ряде случаев цефепим сохраняет активность в отношении микроорганизмов, устойчивых к цефтазидиму.

Гентамицин, амикацин. Аминогликозиды для монотерапии инфекций, вызываемых рассматриваемой группой бактерий, не применяются, однако во многих случаях являются необходимым компонентом комбинированных схем терапии. Целесообразность включения в перечень препаратов первого ряда амикацина и гентамицина обосновывается высокой частотой устойчивости к последнему антибиотику в ряде учреждений.

Ципрофлоксацин. Среди фторхинолонов ципрофлоксацин является препаратом выбора при лечении рассматриваемой группы инфекций.

Меропенем, имипенем. Меропенем характеризуется наибольшим уровнем активности в отношении рассматриваемой группы микроорганизмов, имипенем ему несколько уступает. Целесообразность включения обоих карбапенемов объясняется отсутствием между ними в некоторых случаях перекрестной резистентности.

Дополнительные препараты. Дополнительные препараты по уровню природной активности, как правило, уступают антибиотикам первого ряда, однако во многих случаях, прежде всего по экономическим соображениям, могут быть использованы в терапии. Кроме этого необходимо учитывать, что неферментирующие бактерии существенно различаются по уровню природной чувствительности к АБП.

Азтреонам, цефоперазон. По основным свойствам близки к цефтазидиму.

Цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат. Доступные ингибиторы не способны подавлять активность большинства бета-лактамаз распространенным среди *P. aeruginosa*, и в силу этого комбинированные препараты не обладают существенными преимуществами с сравнением с исходными антибиотиками.

Цефоперазон/сульбактам (а также ампициллин/сульбактам) могут иметь реальное значение в лечении инфекций, вызываемых *Acinetobacter* spp. благодаря наличию у сульбактама собственной активности в отношении указанного микроорганизма.

При инфекциях, вызываемых *Stenotrophomonas maltophilia*, клиническое значение имеет *ко-тримоксазол* и *тикарциллин/клавуланат*. Микроорганизм обладает природной устойчивостью ко всем бета-лактамам кроме тикарциллина/клавуланата.

Карбенициллин. В силу токсичности и высокой частоты устойчивости применение карбенициллина даже для лечения инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, следует признать нецелесообразным.

Очевидно, что НФБ нельзя рассматривать как единую группу с точки зрения их чувствительности к антибиотикам. Оценка антибиотикочувствительности редких видов НФБ требует индивидуального подхода.

Поскольку тяжелые инфекции, вызываемые псевдомонадами, являются показанием для назначения комбинированной терапии, целесообразно при выдаче ответа в клинику указывать на наиболее эффективную с микробиологической точки зрения комбинацию антибиотиков.

Пограничные значения МПК антибиотиков (и соответствующие диаметры зон подавления роста) в отношении *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и других НФБ, используемые для интерпретации результатов оценки антибиотикочувствительности, приведены в табл. 4.

6.4. Определение чувствительности *Staphylococcus* spp.

При оценке чувствительности *Staphylococcus* spp. в первую очередь необходимо тестировать препараты, имеющие основное клиническое значение: бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды и ванкомицин.

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Staphylococcus* spp. (пограничные значения диаметров зон подавления роста и МПК АБП) приведены в табл. 5.

Бета-лактамы. Препаратами выбора для лечения стафилококковых инфекций, вызванных как *Staphylococcus aureus*, так и коагулазанегативными стафилококками, являются бета-лактамы антибиотиками, следовательно, в первую очередь необходимо определять чувствительность стафилококков к этим препаратам.

Устойчивость стафилококков к бета-лактамам АБП связана либо с продукцией бета-лактамаз, либо с наличием дополнительного пенициллинсвязывающего белка – ПСБ2а. Выявление и дифференцировка этих двух механизмов резистентности позволяет надежно прогнозировать активность всех бета-лактамов антибиотиков без непосредственной оценки чувствительности к каждому из этих препаратов. При этом необходимо учитывать следующие закономерности:

- штаммы *Staphylococcus* spp., лишенные механизмов резистентности, чувствительны ко всем бета-лактамам АБП;
- бета-лактамазы (пенициллиназы) *Staphylococcus* spp. способны гидролизовать природные и полу-

синтетические пенициллины, за исключением оксациллина и метициллина. Чувствительность или резистентность к бензилпенициллину является индикатором активности природных и полусинтетических амино-, карбокси- и уреидопенициллинов. Остальные бета-лактамы с потенциальной антистафилококковой активностью (антистафилококковые пенициллины, цефалоспорины I, II и IV поколений и карбапенемы) сохраняют активность в отношении бета-лактамазапродуцирующих штаммов;

- штаммы *Staphylococcus* spp, обладающие ПСБ2а, клинически устойчивы ко всем бета-лактамам АБП. Маркером наличия ПСБ2а является устойчивость к оксациллину и метициллину. Такие штаммы исторически получили название метициллинорезистентных стафилококков.

Метициллин в настоящее время в клинической практике и в лабораторной диагностике не применяется, его практически полностью вытеснил оксациллин, соответственно появился термин «оксациллинорезистентность», являющийся полным синонимом термина «метициллинорезистентность».

Таким образом, определение чувствительности *Staphylococcus* spp. к бета-лактамам АБП должно включать выполнение двух тестов определения чувствительности:

- к бензилпенициллину или выявление продукции бета-лактамаз (пенициллиназ);
- к оксациллину или выявление ПСБ2а, или кодирующего его гена *mecA*.

Определение чувствительности к бензилпенициллину или выявление продукции бета-лактамаз (пенициллиназ)

Определение чувствительности *Staphylococcus* spp. к бензилпенициллину несколько затруднено тем фактом, что синтез бета-лактамаз у этого микроорганизма является индуцибельным процессом (продукция фермента усиливается после контакта с антибиотиком). В результате этого при использовании стандартных методов серийных разведений и ДДМ возможно получение результатов ложной чувствительности.

Решением данной проблемы может быть использование метода непосредственного выявления бета-лактамаз, основанного на использовании дисков с нитроцефином. Нитроцефин представляет собой хромогенный цефалоспорин, который легко гидролизуется под действием всех бета-лактамаз с образованием окрашенного продукта.

Постановка теста. Для проведения исследования используют чашку, на которой оценивали чувствительность исследуемого штамма *Staphylococcus* spp. к бензилпенициллину и/или оксациллину

ДДМ. С границы зоны подавления роста вокруг диска с оксациллином бактериологической петлей забирается незначительное количество культуры и наносится на предварительно увлажненный диск с нитроцефином. Диск инкубируют при комнатной температуре до 1 ч.

Интерпретация результатов. Появление красного окрашивания свидетельствует о продукции бета-лактамаз исследуемым штаммом микроорганизма.

Штамм, продуцирующий бета-лактамазу, рассматривают как устойчивый к природным и полусинтетическим пенициллинам (за исключением оксациллина), независимо от конкретных результатов тестирования к перечисленным АБП.

Определение чувствительности к оксациллину. При определении чувствительности к оксациллину стандартными методами необходимо учитывать некоторые особенности:

- для приготовления инокулюма используют только прямой метод суспендирования колоний;
- длительность инкубации до момента учета результатов определения чувствительности к оксациллину должна составлять не менее 24 ч.

Особенности тестирования ДДМ: необходимо использовать диски, содержащие 1 мкг оксациллина; при учете результатов необходимо обращать внимание даже на единичные мелкие колонии стафилококков, обнаруженные в пределах зоны подавления роста.

Особенность тестирования методами серийных разведений: в питательную среду целесообразно добавлять NaCl (до конечной концентрации 2%).

Интерпретация результатов, ее особенности. Штаммы стафилококков, резистентные к оксациллину, должны рассматриваться как устойчивые ко ВСЕМ бета-лактамам АБП.

Результаты определения чувствительности стафилококков к оксациллину и к другим бета-лактамам АБП могут быть противоречивыми, при этом результаты определения чувствительности к оксациллину являются решающими.

Определять чувствительность стафилококков к бета-лактамам АБП, кроме бензилпенициллина и оксациллина, нецелесообразно.

Для «метициллинорезистентных» стафилококков характерно наличие ассоциированной резистентности к АБП других групп. Выявление у стафилококков множественной резистентности при чувствительности к оксациллину требует проведения повторных исследований.

Следует обратить внимание на различия в критериях метициллинорезистентности для *S. aureus* и коагулазанегативных стафилококков.

При получении сомнительных результатов не-

обходимо использовать дополнительные методы: скрининг на агаре (метод приведен ниже), прямое выявление гена *tesA* или белка ПСБ2а.

Выдача клиницистам рекомендаций по лечению на основании результатов исследования.

При выделении пеницилино- и метициллиночувствительных штаммов стафилококков микроорганизм считается чувствительным ко всем бета-лактамам АБП, а препаратами выбора будут природные и аминопенициллины.

При выявлении продукции бета-лактамаз и чувствительности к оксациллину микроорганизм резистентен к природным пенициллинам, амино-, карбокси- и уреидо- пенициллинам, но чувствителен к оксациллину, ингибиторозащищенным пенициллинам и цефалоспорином I–II поколений, которые являются препаратами выбора в данном случае. В отношении данных штаммов будут также активны цефалоспорины IV поколения и карбапенемы, однако преимуществами в сравнении с препаратами выбора они не обладают.

При выявлении метициллинорезистентности штамм считается устойчивым ко ВСЕМ бета-лактамам антибиотикам, для лечения необходимо использовать препараты других групп, из которых препаратами выбора считаются гликопептиды.

Дополнительные методы выявления метициллинорезистентности. Наиболее надежным методом выявления метициллинорезистентности у стафилококков является непосредственное определение наличия гена *tesA* молекулярно-генетическими методами (с помощью полимеразной цепной реакции – ПЦР). Кроме того, разработан метод выявления дополнительного пенициллинсвязывающего белка – ПСБ2а в реакции агглютинации.

Скрининг на агаре для выявления метициллинорезистентности является высокочувствительным и специфичным методом, легко выполнимым в условиях рутинной работы микробиологической лаборатории, однако он может быть использован только для штаммов *S. aureus*.

Постановка теста. Для проведения скрининга готовят чашки с агаром Мюллера–Хинтона, содержащие 4% NaCl и 6,0 мкг/мл оксациллина. Хлористый натрий вносят в питательную среду в необходимом количестве до автоклавирования. Рабочий раствор оксациллина добавляют в питательную среду после автоклавирования и охлаждения среды до 45–50 °С. Для приготовления рабочего раствора оксациллина используют субстанцию АБП с известной активностью.

Микробную взвесь следует готовить только методом прямого суспендирования из нескольких однотипных изолированных колоний стафилококка,

выросших на чашке с неселективным питательным агаром, в стерильном физиологическом растворе и доводят до мутности 0,5 по МакФарланду ($1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл).

Инокуляция. Для инокуляции чашек с агаром можно использовать два метода: 1) с помощью микропипетки или 2) с помощью стерильного ватного тампона.

Метод I (с помощью микропипетки):

а) готовят разведение 1:100 стандартного инокулюма, соответствующего стандарту мутности 0,5 по МакФарланду для получения бактериальной взвеси, содержащей $1,5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл (например, добавить 0,1 мл стандартной суспензии к 9,9 мл стерильного физиологического раствора);

б) с помощью микропипетки наносят каплю (10 мкл) разведенной стандартной суспензии на поверхность агара с оксациллином

Метод II (с помощью тампона):

а) стерильный ватный тампон погружают в пробирку со стандартизированной суспензией (0,5 по МакФарланду), затем отжимают избыток влаги о стенку пробирки;

б) культуру наносят тампоном либо на ограниченную поверхность (диаметром 10–15 мм), либо на всю поверхность агара с оксациллином в чашке Петри.

Инкубация. Штаммы *S. aureus* инкубируются при температуре 35 °С в течение полных 24 ч, а коагулазонегативных стафилококков – в течение 48 ч.

Учет результатов. После инкубации чашки тщательно просматривают в проходящем свете и отмечают:

- появление видимого роста более 1 колонии или вуалеобразного роста на месте нанесения культуры означает устойчивость данного штамма к оксациллину (метициллину);

- при отсутствии роста на месте нанесения культуры исследуемый штамм учитывается как чувствительный к метициллину (оксациллину).

- при сомнительных результатах, а также для штаммов, выделенных у больных с клинически неэффективной терапией и больных с серьезными инфекциями, необходимо провести развернутое исследование с определением МПК оксациллина и гена *tesA*.

Контроль качества. Исследование проводят при обязательном контроле роста испытуемых культур на агаре Мюллера–Хинтон с 4% NaCl без оксациллина (культуру наносят так же, как на агар с оксациллином).

Параллельно с исследуемыми тестируют также контрольные штаммы метициллиночувствительных и метициллинорезистентных стафилококков.

Макролиды и линкозамиды. Макролиды и линкозамиды являются альтернативными препаратами

для лечения стафилококковых инфекций. В исследование необходимо включить:

- один из представителей 14- и 15-членных макролидов, для которых наблюдается полная перекрестная резистентность между отдельными представителями;

- клиндамицин, учитывая полную перекрестную резистентность между 16-членными макролидами и линкозамидами.

Приведенный выбор препаратов определяется закономерностями перекрестной резистентности между антибиотиками указанных подгрупп.

Фторированные хинолоны. В последнее время отмечается повышение интереса к фторхинолонам как к препаратам для лечения стафилококковых инфекций (особенно кожи и мягких тканей). Новые представители этой группы АБП (антипневмококковые фторхинолоны – левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин и др.) обладают повышенной активностью в отношении *Staphylococcus* spp., в сравнении с традиционными препаратами этой группы. Между перечисленными подгруппами препаратов нет полной перекрестной резистентности. Антипневмококковые препараты часто сохраняют активность в отношении штаммов, устойчивых к другим фторхинолонам.

Аминогликозиды. На практике необходимо учитывать некоторые особенности интерпретации результатов, полученных *in vitro*. Так, при детекции устойчивости к гентамицину выделенный штамм следует рассматривать как устойчивый ко всем аминогликозидам. В этой связи гентамицин должен включаться в набор для тестирования в обязательном порядке. В то же время крайне редко могут встречаться штаммы, устойчивые к другим аминогликозидам при чувствительности к гентамицину.

Ванкомицин. Ванкомицин является одним из препаратов выбора (наряду с оксазолидинонами) для лечения инфекций, вызываемых оксациллинорезистентными штаммами. Появление сообщений об устойчивости стафилококков к гликопептидам требует внимательного отношения к оценке результатов исследования.

Дополнительные препараты

Линезолид. Оксазолидиноны являются важным достижением в лечении инфекций, вызываемых оксациллинорезистентными штаммами, в том числе и устойчивыми к гликопептидам. В то же время необходимо иметь в виду, что уже известно о формировании устойчивости к антибиотикам этой группы.

Другие препараты: ко-тримоксазол, хлорамфеникол, фузидиевая кислота, тетрациклины, рифампицин.

Значение перечисленных препаратов в лечении стафилококковых инфекций, вызванных метициллинчувствительными штаммами, невелико, так как они уступают по активности бета-лактамам. Их клиническая эффективность при инфекциях, вызываемых оксациллинорезистентными штаммами, изучена недостаточно.

Рифампицин, ко-тримоксазол и фузидиевую кислоту нельзя рекомендовать как средство монотерапии из-за высокой частоты селекции резистентности в процессе лечения.

Формировать конкретный набор антибиотиков для оценки антибиотикочувствительности стафилококков наиболее целесообразно на основании данных о частоте распространения в стационаре метициллинорезистентности. При отсутствии или низкой частоте метициллинорезистентности вполне достаточно ограничиться оценкой чувствительности к оксациллину (в плане надзора), макролидам и, возможно, еще к 1–2 препаратам, реально применяемым в конкретном стационаре для лечения стафилококковых инфекций. В случае же высокой частоты распространения метициллинорезистентности в исследовании необходимо включать достаточно широкий круг антибиотиков.

6.5. Определение чувствительности *Enterococcus spp.*

Энтерококки характеризуются природной устойчивостью ко многим АБП (цефалоспорином, аминогликозидам), а клиническое значение наблюдаемой *in vitro* чувствительности к тетрациклинам, хлорамфениколу, макролидам и рифампицину окончательно не определено. Таким образом, перечень препаратов, подлежащих включению в исследование энтерококков, весьма ограничен (табл. 17).

При решении вопроса о необходимости определения чувствительности *Enterococcus spp.* к АБП крайне важно оценить клиническую значимость этих микроорганизмов. Так, энтерококки, выделенные из нестерильных локусов организма, особенно в составе ассоциаций, чаще всего следует рассматривать как контаминирующие или колонизирующие микроорганизмы, в связи с чем, определять чувствительность таких штаммов к АБП нецелесообразно. Проводить определение чувствительности необходимо для штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных из крови и других в норме стерильных жидкостей и тканей организма, а также из мочи. При этом подходы к определению чувствительности этих микроорганизмов и наборы АБП для тестирования несколько различаются в зависимости от источника выделения штаммов (см. табл. 17).

Бензилпенициллин и ампициллин. Данные антибиотика являются препаратами выбора для лечения энтерококковых инфекций. К пенициллину и ампициллину у энтерококков отмечается перекрестная резистентность. Полученные результаты можно экстраполировать на ингибиторозащищенные аминопенициллины и уреидопенициллины. Поскольку известны случаи резистентности энтерококков к пенициллинам, связанные с продукцией бета-лактамаз, резистентные штаммы следует исследовать на продукцию пенициллиназы в тесте с нитроцефином.

Аминогликозиды. Несмотря на то, что энтерококки обладают природной устойчивостью к аминогликозидам, АБП данного класса широко применяются в комбинированной терапии генерализованных энтерококковых инфекций. Целесообразность таких схем лечения объясняется выраженным синергизмом между аминогликозидами и ампициллином или ванкомицином. Однако синергизм проявляется только в том случае, если МПК аминогликозидов не превосходит 500 мкг/мл для гентамицина и 1000 мкг/мл для стрептомицина. Указанное обстоятельство требует проведения скрининга (методом серийных разведений или ДДМ) на наличие у энтерококков высокого уровня резистентности к стрептомицину и гентамицину.

Ванкомицин. Ванкомицин является препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных штаммами, резистентными к бета-лактамам и аминогликозидам. В ряде географических регионов устойчивость энтерококков к ванкомицину является серьезной клинической проблемой. Имеются сообщения о выделении единичных штаммов ванкомицинорезистентных энтерококков и в России. Для выявления устойчивости энтерококков к ванкомицину целесообразно проводить целенаправленный скрининг.

Линезолид. Препарат является средством выбора для лечения инфекций, вызванных штаммами, устойчивыми к ванкомицину. Линезолид также рассматривается в качестве альтернативы ванкомицину при лечении инфекций, вызываемых штаммами, устойчивыми к бета-лактамам и аминогликозидам.

Другие препараты. В отношении ванкомицинорезистентных энтерококков, несмотря на отсутствие убедительных данных, можно оценивать активность тетрациклинов, хлорамфеникола, эритромицина и рифампицина.

Для штаммов энтерококков, выделенных при инфекциях мочевыводящих путей, целесообразно исследовать чувствительность к следующим антибиотикам: пенициллину или ампициллину, фторхинолонам, тетрациклину, нитрофуранам, фосфомицину.

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Enterococcus* spp. (пограничные значения диаметров зон подавления роста и МПК АБП) приведены в табл. 6.

Скрининг для выявления высокого уровня резистентности к аминогликозидам у энтерококков

Скрининг можно проводить на агаре или в бульоне.

Питательная среда. Агар или бульон на сердечно-мозговом экстракте. Питательная среда готовится в соответствии с инструкцией производителя. После автоклавирования и охлаждения до 45–50 °С в среду асептически добавляют растворы антибиотиков до следующих конечных концентраций: гентамицин для скрининга в агаре и бульоне – 500 мг/л; стрептомицин для скрининга в агаре – 2000 мг/л, для скрининга в бульоне – 1000 мг/л.

Приготовление микробной взвеси, инокуляция и инкубация. Микробную взвесь готовят путем суспендирования изолированных колоний из 24-часовой культуры, выращенной на неселективных средах, до концентрации 0,5 по МакФарланду. Для скрининга на агаре на поверхность среды наносят 10,0 мкл суспензии. Для скрининга в бульоне в среду вносят инокулом до конечной концентрации 5×10^5 КОЕ/мл. Инкубацию проводят при температуре 35 °С, для гентамицина – в течение полных 24 ч, для стрептомицина – до 48 ч.

Учет результатов. Исследуемый штамм рассматривается как резистентный при следующих условиях:

- при скрининге на агаре – рост более 1 колонии;
- при скрининге в бульоне – любой видимый рост.

Контроль качества. Для контроля качества используют штаммы чувствительных и резистентных энтерококков.

Скрининг для выявления ванкомицинорезистентности у энтерококков

Скрининг осуществляется на агаре.

Питательная среда. Агар на сердечно-мозговом экстракте. Питательная среда готовится в соответствии с инструкцией производителя. После автоклавирования и охлаждения до 45°–50 °С в среду асептически добавляют раствор ванкомицина до конечной концентрации 6,0 мг/л.

Приготовление микробной взвеси, инокуляция и инкубация. Микробную взвесь готовят путем суспендирования изолированных колоний из 24-часовой культуры, выращенной на неселективных средах, до концентрации 0,5 по МакФарланду. Для

скрининга на поверхность агара наносят 10,0 мкл суспензии. Инкубацию проводят при температуре 35 °С в течение полных 24 ч.

Учет результатов. Исследуемый штамм рассматривается как резистентный при росте более 1 колонии на агаре с ванкомицином.

Контроль качества. Для контроля качества используют штаммы чувствительных и резистентных энтерококков.

6.6. Определение чувствительности микроорганизмов со сложными питательными потребностями

Определение чувствительности микроорганизмов со сложными питательными потребностями является методически одной из наиболее трудных задач, так как в ряде случаев требует одновременного использования метода серийных разведений и ДДМ, особой тщательности в выполнении всех процедур, начиная от приготовления питательных сред и инокулюма и заканчивая проведением контроля качества. В то же время эффективность эмпирической антибактериальной терапии многих инфекций, вызываемых микроорганизмами этой группы, хорошо предсказуема. Учитывая эти факты при оценке необходимости определения чувствительности микроорганизмов этой группы к АБП необходимо объективно оценить соотношение стоимости и эффективности (клинической значимости) таких исследований, а также сопоставить стоимость полноценного материально-технического оснащения с доступными ресурсами.

Попытки даже незначительной модификации стандартных методов (замена дорогостоящих реагентов на более дешевые) могут привести к получению ошибочных, недостоверных результатов, способных ввести в заблуждение и микробиологов, и клиницистов.

6.7. Определение чувствительности *Streptococcus* spp.

Питательные среды. Для определения чувствительности стрептококков используют следующие питательные среды:

- для методов серийных разведений в бульоне необходимо использовать бульон Мюллера–Хинтон с добавлением 2,0–5,0% лизированной лошадиной крови. Кровь лизируют замораживанием – оттаиванием с последующим центрифугированием для освобождения от теней эритроцитов;
- для методов серийных разведений в агаре и ДДМ используют агар Мюллера–Хинтон с добавлением 5% дефибринированной бараньей крови.

Указанные добавки асептически вносят в пита-

тельную основу после автоклавирования и охлаждения до 48–50 °С.

Определение чувствительности *Streptococcus pneumoniae*

Бета-лактамы антибиотики (в частности бензилпенициллин) являются препаратами выбора для терапии пневмококковых инфекций. В то же время критерии интерпретации результатов определения чувствительности пневмококков к этим препаратам постоянно пересматриваются в связи с появлением новых клинических и экспериментальных данных об эффективности различных бета-лактамов при пневмококковых инфекциях, вызванных штаммами с различным уровнем чувствительности к пенициллину.

Механизм резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и другим бета-лактамам антибиотикам обусловлен изменением пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) клеточной стенки. В результате ступенчатых мутаций уменьшается сродство ПСБ к бета-лактамам антибиотикам.

При этом установлено, что при лечении инфекций дыхательных путей, вызванных штаммами *S. pneumoniae* с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину, бета-лактамы антибиотики остаются клинически эффективными, но применение их при менингите приводит к неудаче терапии.

В связи с этим при разработке критериев интерпретации результатов определения чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам было проведено подразделение штаммов по источникам выделения (инфекции дыхательных путей, ликвор) и пересмотрены критерии оценки чувствительности к амоксициллину, цефотаксиму и цефтриаксону. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности к пенициллину не пересмотрены.

Следует обратить внимание на несколько важных особенностей определения чувствительности *S. pneumoniae*:

- невозможность определения чувствительности к бета-лактамам антибиотикам (пенициллину, аминопенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам) с использованием ДДМ;
- невозможность определения чувствительности *S. pneumoniae* к АБП методом разведений в агаре.

Поэтому определение чувствительности пневмококков к пенициллину и другим бета-лактамам антибиотикам подразумевает последовательное (выделение *S. pneumoniae* из нестерильных локусов) или одновременное (при тяжелых инфекциях, выделении пневмококков из крови и ликвора) выполнение двух исследований:

- скрининга с диском, содержащим 1,0 мкг оксациллина, с целью выявления возможной пенициллинорезистентности. Скрининговый метод позволяет разделить микроорганизмы на две группы: группу чувствительных штаммов и группу, в которую входят часть чувствительных, а также умеренно-резистентные и резистентные штаммы пневмококков;
- определение МПК пенициллина и других бета-лактамов антибиотиков методом разведений в бульоне или с помощью Е-теста у штаммов, отнесенных ко второй группе, по результатам скрининга.

Скрининг на наличие пенициллинорезистентности у штаммов *S. pneumoniae*

Постановка теста. Методика проведения исследования не отличается от обычной процедуры определения чувствительности пневмококков к АБП ДДМ.

Интерпретация результатов. При выявлении диаметра зоны подавления роста штамма пневмококка вокруг диска с 1 мкг оксациллина ≥ 20 мм *S. pneumoniae* расценивается как чувствительный ко всем бета-лактамам антибиотикам.

При выявлении диаметра зоны подавления роста < 20 мм необходимо определение МПК всех бета-лактамов антибиотиков (пенициллина, аминопенициллинов, цефалоспоринов II–IV поколений, карбапенемов) методами серийных разведений в бульоне или с помощью Е-тестов.

Макролиды и линкозамиды

Вторыми по значимости в лечении пневмококковых инфекций являются макролидные и линкозамидные антибиотики. Оценка чувствительности *S. pneumoniae* к перечисленным антибиотикам возможна как диско-диффузионным методом, так и методом серийных разведений. В связи с разнообразием механизмов устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в повседневной практике могут встречаться различные варианты перекрестной резистентности микроорганизмов к АБП этой группы.

Однако в практических целях для характеристики чувствительности *S. pneumoniae* к рассматриваемой группе АБП достаточно оценить чувствительность к эритромицину и клиндамицину, что позволяет дифференцировать два основных фенотипа устойчивости:

MLS_B – перекрестная устойчивость ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограминам В, обусловленная метилированием мишени действия препаратов;

M – устойчивость к 14- и 15-членным макролидам (при сохранении чувствительности к 16-членным

ным макролидам, линкозамидам и стрептограминам), обусловленная активным выведением АБП.

Фторхинолоны. Традиционные фторхинолоны (пемфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин и ломефлоксацин) не являются адекватными для лечения пневмококковых инфекций, соответственно оценивать чувствительность к этим препаратам нецелесообразно. В последние годы в лечении пневмококковых инфекций важное место заняли антипневмококковые фторхинолоны (левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин). Частота устойчивости пневмококков к перечисленным препаратам минимальна, однако поскольку к ним не наблюдается полной перекрестной резистентности, возникает необходимость включения в исследование всей группы фторхинолонов.

АБП других групп. Из антибиотиков других групп для лечения пневмококковых инфекций применяют ко-тримоксазол, хлорамфеникол и тетрациклины. Однако роль перечисленных препаратов в последние годы резко снижается в связи нарастанием устойчивости, меньшей клинической эффективности в сравнении с бета-лактамами, макролидами и антипневмококковыми фторхинолонами, а также значительным числом нежелательных эффектов.

Для лечения тяжелых пневмококковых инфекций, вызванных штаммами с высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам других групп, в ряде случаев рекомендуется ванкомицин.

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pneumoniae* (пограничные значения диаметров зон подавления роста и МПК АБП) приведены в табл. 7.

Определение чувствительности *Streptococcus spp.* группы «viridans»

Проводить определение чувствительности штаммов стрептококков группы «viridans», выделенных из нестерильных локусов, в рутинной практике нецелесообразно. У штаммов, выделенных из стерильных в норме локусов организма, необходимо, в первую очередь, исследовать чувствительность к пенициллину.

Воспроизводимые результаты при определении чувствительности стрептококков группы «viridans» к пенициллину удается получить только при помощи метода серийных разведений, ДДМ не пригоден для этой цели.

Штаммы, чувствительные к этому антибиотику, следует расценивать как чувствительные ко всем бета-лактамам антибиотикам. Часть штаммов, устойчивых к пенициллину, могут сохранять чувствительность к некоторым цефалоспорином III по-

коления (цефотаксиму и цефтриаксону), IV поколения (цефепиму) и карбапенемам. Однако критерии интерпретации результатов определения чувствительности в настоящее время установлены только для цефотаксима и цефтриаксона.

Определенный интерес может представлять изучение чувствительности стрептококков группы «viridans» к эритромицину и другим макролидам, клиндамицину, тетрациклину и хлорамфениколу, однако клиническое значение получаемых при этом данных не определено.

В случае сниженной чувствительности или резистентности зеленеющих стрептококков к пенициллину при выдаче результатов тестирования клиницистам целесообразно рекомендовать проведение комбинированной терапии бета-лактамами с аминогликозидами, проявляющими синергизм при совместном применении с бета-лактамами, несмотря на отсутствие у аминогликозидов собственной значимой активности в отношении стрептококков.

Определение чувствительности бета-гемолитических стрептококков

К бета-гемолитическим стрептококкам относятся микроорганизмы, принадлежащие к различным серологическим группам по Лансфельд (А, В, С, G). Среди них наибольшее клиническое значение имеют стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*) и группы В (*Streptococcus agalactiae*).

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных бета-гемолитическими стрептококками, являются бета-лактамы, причем достоверных случаев устойчивости к АБП этой группы не описано. Не описана и устойчивость к ванкомицину. Следовательно, оценивать чувствительность к указанным АБП в рутинной практике нецелесообразно.

При выделении из нестерильных локусов необходимость в оценке чувствительности возникает только для *S. pyogenes* и *S. agalactiae*. Примерный перечень препаратов для определения чувствительности этих микроорганизмов включает: макролиды (эритромицин) и линкозамиды (клиндамицин). С целью мониторинга антибиотикорезистентности возможно определение чувствительности к хлорамфениколу и левофлоксацину. Для бета-гемолитических стрептококков, выделенных из стерильных локусов необходимо определять чувствительность ко всем вышеперечисленным препаратам одновременно.

Примерный перечень АБП, рекомендуемых при определении чувствительности *S. pneumoniae*, стрептококков группы «viridans» и бета-гемолитических стрептококков, выделенных из различных локусов организма, представлен в табл. 11.

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Streptococcus* spp. (кроме *S. pneumoniae*) (пограничные значения диаметров зон подавления роста и МПК АБП) приведены в табл. 8.

6.8. Определение чувствительности *Haemophilus influenzae*

Питательные среды. Для определения чувствительности *Haemophilus* spp. используют специальную питательную среду, например НТМ, содержащую необходимые для гемофил факторы роста. Эту среду можно приготовить в лаборатории на основе среды Мюллера–Хинтон:

- среду готовят на основе бульона или агара Мюллера–Хинтон. После растворения основы в нее добавляют дрожжевой экстракт (до конечной концентрации 5 мг/мл) и раствор гематина (до конечной концентрации 15 мг/л). Для приготовления основного раствора гематина 50 мг порошка помещают в 100,0 мл 0,01N NaOH (0,01 моль/л) и нагревают при тщательном перемешивании до полного растворения. В подготовленную для автоклавирования среду на 1 л вносят 30,0 мл основного раствора гематина;

- после автоклавирования и охлаждения основы до 48–50 °С в нее асептически вносят раствор никотинадениндинуклеотида (НАД) до конечной концентрации 15 мг/л. Раствор НАД стерилизуют фильтрацией через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм;

- при определении чувствительности к сульфаниламидам и триметоприму в охлажденную до 48–50 °С среду асептически вносят также раствор тимидинфосфорилазы до конечной концентрации 0,2 ед/мл.

Haemophilus spp. характеризуются природной чувствительностью к большинству распространенных антибиотиков, в том числе и к бета-лактамам. Практически важным исключением является отсутствие активности в отношении *Haemophilus* spp. у цефалоспоринов I поколения. Наибольшее значение имеет приобретенная резистентность к ампициллину, обусловленная продукцией плазмидных бета-лактамаз TEM-1 и ROB-1. Кроме ампициллина эти ферменты частично гидролизуют цефалоспорины I поколения, но не активны в отношении препаратов II–III поколений.

Известны штаммы *H. influenzae*, устойчивость которых к ампициллину связана с изменением мишени действия бета-лактаменных антибиотиков (пенициллинсвязывающих белков) или снижением проницаемости наружной клеточной мембраны. Эти штаммы получили название *бета-лактамазо-*

негативных ампициллинорезистентных (БЛНАР) и считаются нечувствительными к ингибиторозащищенным пенициллинам и таким цефалоспорином, как цефаклор, цефутоксим, цефиксим и цефтибутен. До настоящего времени не получено клинических штаммов *H. influenzae*, устойчивых к цефалоспорином III–IV поколений и карбапенемам.

Для выявления ампициллинорезистентности у гемофильной палочки в рутинной лабораторной практике достаточно определения чувствительности к ампициллину диско-диффузионным методом и теста на продукцию бета-лактамаз с нитроцефином.

Эти два теста позволяют подразделить штаммы на ампициллиночувствительные, бета-лактамазопродуцирующие ампициллинорезистентные (чувствительные к ингибиторозащищенным пенициллинам и цефалоспорином II–IV поколений) и БЛНАР, которые следует расценивать как резистентные к ингибиторозащищенным пенициллинам и некоторым цефалоспорином. Причем тестирование с диском, содержащим ингибиторозащищенные пенициллины, например амоксициллин/клавуланат, не позволяет отличить БЛНАР от ампициллиночувствительных штаммов *H. influenzae*.

Макролидные антибиотики, в целом, отличаются невысоким уровнем активности в отношении *Haemophilus* spp., при этом между ними выявляются незначительные различия (наибольшая активность характерна для азитромицина). Низкий уровень активности макролидов связан с наличием у этого микроорганизма фоновой активности механизмов активного выведения. Подавляющее большинство штаммов *H. influenzae* с микробиологической точки зрения относятся к «дикой» популяции, лишенной дополнительных детерминант резистентности к этим АБП. Однако *in vivo* при приеме в рекомендуемых дозах концентрации макролидов в органах и тканях оказываются недостаточными для обеспечения эрадикации патогена. Учитывая приведенные факты, обоснованность критериев чувствительности *H. influenzae* к азитромицину и кларитромицину вызывает сомнения.

Устойчивость к фторхинолонам среди *H. influenzae* встречается редко, однако частота встречаемости штаммов с повышенными значениями для них МПК фторхинолонов возрастает, что обосновывает необходимость тестирования указанных АБП. Наиболее вероятно, что между отдельными представителями этой группы существует перекрестная резистентность, характерная и для других грамотрицательных бактерий.

Примерный перечень АБП, рекомендуемых при определении чувствительности *H. influenzae*, выде-

ленных из различных локусов организма, представлен в табл. 18.

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *H. influenzae* (пограничные значения диаметров зон подавления роста и МПК АБП) приведены в табл. 9.

6.9. Определение чувствительности *Neisseria gonorrhoeae*

Оценка антибиотикочувствительности *N. gonorrhoeae* представляет собой достаточно сложную методическую проблему. Методы определения чувствительности гонококков в бульоне недостаточно надежны, поэтому следует использовать только метод разведений в агаре или ДДМ.

Питательные среды. Для определения чувствительности *N. gonorrhoeae* используют гонококковый агар, состоящий из гонококковой агаровой основы и комплексной питательной добавки следующего состава:

глюкоза	100 г,
L-цистеингидрохлорид	25,9 г,
L-глутамин	10 г,
L-цистин	1,1 г,
аденин	1 г,
никотинамидадениндинуклеотид	0,25 г,
витамин В ₁₂	0,1 г,
тиамина пирофосфат	0,1 г,
гуанина гидрохлорид	0,03 г,
Fe(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	0,02 г,
парааминобензойная кислота	0,013 г,
тиамина гидрохлорид	3 г.

При тестировании карбапенемов и клавулановой кислоты необходимо использовать добавку, не содержащую цистеин.

Все ингредиенты растворяют в небольшом количестве дистиллированной воды и затем доводят объём до 1 л. КПД стерилизуют фильтрацией через бактериальный фильтр (0,02 мкм). КПД нельзя хранить и автоклавировать, необходимо использовать *ex tempore*. Полученную смесь асептически вносят в GC агар после автоклавирования и охлаждения до 48–50 °С в количестве 1,0% (объем/объем). Агар разливают в чашки Петри без добавления антибиотиков для ДДМ и с добавлением АБП для метода разведения в агаре.

Средствами выбора для лечения гонореи являются бета-лактамы антибиотики. Однако среди штаммов *N. gonorrhoeae* широко распространена резистентность к бензилпеницилину, тетрациклинам и макролидам. В ряде регионов мира отмечают резкое возрастание частоты резистентности гонококков к фторированным хинолонам. Для практики крайне важно то, что до сих пор достоверно не

описано случаев резистентности гонококков к цефалоспорином III поколения, что позволяет рассматривать цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтриаксон) как препараты выбора для лечения гонореи.

Таким образом, на практике оценивать антибиотикочувствительность гонококков следует только в тех случаях, когда для лечения невозможно или нецелесообразно использовать цефалоспорины III поколения. Такие ситуации складываются при наличии у пациентов аллергии к бета-лактамам или при смешанных гонорейно-хламидийных инфекциях, а также для эпидемиологического мониторинга.

В набор для тестирования *N. gonorrhoeae* рекомендуется включать фторхинолоны (офлоксацин или ципрофлоксацин), тетрациклины, спектиномицин. Дополнительно для более полной характеристики штаммов и эпидемиологического мониторинга целесообразно определять чувствительность к пенициллину и цефалоспорином II–III поколений.

Критерии оценки антибиотикочувствительности *Neisseria gonorrhoeae* приведены в табл. 10.

7. Эпидемиологический надзор за резистентностью к антимикробным препаратам

Эпидемиологический надзор за микробной резистентностью представляет собой систематический постоянный процесс сбора и анализа данных для количественной оценки распространенности антибиотикорезистентности и ее временной динамики.

Цель и задачи

Целью проведения эпидемиологического надзора за микробной резистентностью является получение информации, необходимой для разработки и внедрения более эффективных подходов к лечению инфекций, сдерживанию появления и распространения микробной резистентности на локальном, региональном, национальном и международном уровнях. Рекомендации по организации наблюдения за антибиотикорезистентностью разработаны ВОЗ и Исследовательской группой Европейского общества микробиологии и инфекционных болезней.

Общие принципы

При эпидемиологическом надзоре за антибиотикорезистентностью микроорганизмов основное внимание следует уделять:

- инфекционным заболеваниям, встречающимся с высокой частотой, сопровождающимся высокой летальностью, а также тем нозологическим формам, при которых инфицирование резистент-

ными штаммами возбудителя приводит к достоверному снижению эффективности терапии;

- инфекционным заболеваниям, склонным к эпидемическому распространению, что может приводить к возникновению эпидемических вспышек (шигеллез, сальмонеллёз и др.);

- получению и анализу данных по заболеваемости и смертности, связанной с инфекциями, вызванными резистентными штаммами.

Полученные эпидемиологические данные по уровню и характеру резистентности должны использоваться для:

- оценки временных тенденций и прогнозирования вероятности возникновения и распространения микробной резистентности, с учетом ее механизмов, путей распространения, видовой принадлежности резистентных микроорганизмов, вызываемых ими нозологических форм инфекционных заболеваний, факторов риска и характеристик пациентов, предрасполагающих к возникновению подобных инфекций, последствий их для пациента и системы здравоохранения (неэффективность терапии, удлинение сроков госпитализации, повышение стоимости лечения и пр.);

- информирования органов системы здравоохранения соответствующего уровня о сложившейся ситуации с целью разработки стратегии по сдерживанию распространения антибиотикорезистентности, проведения надлежащих мероприятий по борьбе с распространением резистентных микроорганизмов;

- внедрения в практику работы микробиологических лабораторий соответствующих процедур и методов для своевременного и достоверного выявления резистентных микроорганизмов;

- обновления руководств по эмпирической антибактериальной терапии инфекций, изменения формуляров антимикробных препаратов.

Виды эпидемиологического надзора

Существуют два основных временных подхода к проведению эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью:

1. Постоянный мониторинг данных по антибиотикорезистентности.

2. Специальные (эпизодические) эпидемиологические исследования антибиотикорезистентности, касающиеся какой-либо отдельной проблемы. Достаточно часто необходимость выполнения специальных исследований диктуется данными, выявленными при проведении постоянного мониторинга микробной резистентности.

Помимо этого, выделяют два типа эпидемиологического надзора по степени охвата:

1. Всеобъемлющий (полный) эпидемиологический надзор, который предусматривает исследование антибиотикорезистентности определенного микроорганизма или возбудителей определенного инфекционного заболевания во всей популяции (т. е. включает в себя сбор данных обо всех случаях инфекции во всей популяции). Учитывая, что проведение подобного надзора требует вовлечения большого числа учреждений и специалистов различного профиля, обычно удается собрать только основную информацию об анализируемых случаях (например, демографические данные пациентов, сведения о локализации инфекции, виде клинического материала и фенотипе резистентности).

2. Сигнальный (неполный) эпидемиологический надзор, который подразумевает сбор данных на ограниченной территории или у определённой части популяции для получения данных, которые могут служить индикаторами состояния антибиотикорезистентности во всей популяции в целом. При этом обследуемая популяция должна быть репрезентативной для всей популяции. Данный тип эпидемиологического надзора является более предпочтительным при необходимости проведения длительного и детального сбора данных.

По методике выполнения эпидемиологический надзор может быть:

- пассивным, основанным на поступлении отчётов с мест (когда не предпринимается специальных усилий по получению данных из первоисточника);

- активным, при котором затрачиваются регулярные усилия для получения данных по микробной резистентности из первоисточника.

В зависимости от используемого подхода к сбору данных, эпидемиологический надзор также может быть:

- рутинным, включающим регулярное, систематическое получение определённого набора данных;

- расширенным, включающим получение дополнительных данных, в соответствии с заранее определённым планом.

Выбор вида эпидемиологического надзора определяется конкретными заранее установленными целями и задачами исследования.

Эпидемиологический надзор за возникновением и распространением антибиотикорезистентности не ограничивается только сферой медицинской практики. Подобные эпидемиологические исследования распространения микробной резистентности могут проводиться у бактерий, резистентность которых может представлять потенциальную угрозу для человека, выделенных из объектов окружающей среды, от сельскохозяйственных животных, из продуктов питания и т.д. Однако рассмотрение

принципов проведения исследований подобного рода не является задачей данного документа.

Выбор штаммов микроорганизмов для включения в исследование

При проведении рутинного эпидемиологического надзора за антибиотико-резистентностью далеко не всегда представляется возможным и рациональным тестирование всех выделенных микроорганизмов. Вследствие этого при выборе микроорганизмов для включения в системы эпидемиологического надзора могут быть использованы следующие подходы:

- определение чувствительности всех штаммов определенного вида микроорганизмов, выделенных из определенного клинического материала;
- исследование определенного вида клинического материала (например, полученного от пациентов с неэффективностью терапии).

Первый подход чаще используется для изучения динамики резистентности, уже распространенной в данном регионе или учреждении, а второй – для своевременного выявления возможного возникновения и распространения резистентности, представляющей потенциальную или теоретическую угрозу для данного региона или учреждения.

Принципы проведения эффективного эпидемиологического надзора

Для эффективного проведения эпидемиологического надзора на каждом уровне его проведения (локальном, региональном и т. д.) должен регистрироваться минимально необходимый объём информации. Мероприятия, разрабатываемые на основе полученных данных, должны соответствовать принципам доказательной медицины.

Эффективность эпидемиологического надзора за инфекциями, вызванными резистентными микроорганизмами, зависит от:

- получения качественных клинических образцов от пациентов с инфекциями;
- успешного выделения возбудителя инфекции;
- адекватного определения чувствительности к антимикробным препаратам;
- качественного сбора, объединения и анализа данных;
- своевременного использования полученной информации для внедрения практических мероприятий.

Таким образом, получение достоверных данных зависит от использования единых правил забора клинического материала, критериев и определений инфекционных заболеваний, стандартизации методов выделения, идентификации и определения чув-

ствительности микроорганизмов, интерпретации полученных результатов, соответствия работы лабораторий единым стандартам качества выполнения исследований.

Клинический материал. Забор и последующее исследование клинического материала для эпидемиологического надзора должны проводиться по единой методологии. Методики забора материала должны быть приемлемыми и выполнимыми для пациента и медицинского персонала, обладать малым риском получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

В то же время необходимо учитывать, что исследование образцов, полученных из стерильных в норме источников (кровь, спинномозговая жидкость и пр.), имеют значительно более высокую ценность, чем, например, мазок с поверхности кожи и пр.

Однако, для некоторых микроорганизмов (например, *S. pneumoniae* или *H. influenzae*) исследование чувствительности штаммов, колонизирующих носоглотку, коррелирует с резистентностью штаммов, вызывающих инфекции (острый средний отит, синусит).

Поэтому решение вопроса о возможности использования материалов санитарной микробиологии (смывы с оборудования, поверхностей, анализ микробной обсемененности воздуха, воды и пр.), поверхностных культур, колонизирующих кожные покровы, слизистые оболочки, желудочно-кишечный тракт пациента (носительство) должно приниматься в зависимости от эпидемиологической ситуации, целей и задач проведения исследования, видов выделяемых микроорганизмов, нозологической формы пациентов, определенных характеристик обследуемых лиц (пациенты с факторами риска, медицинский персонал), возможностей лаборатории и эпидемиологической службы медицинского учреждения.

Вид инфекции. Инфекции часто классифицируют в зависимости от условий их возникновения: внебольничные или нозокомиальные (госпитальные). Это имеет существенное значение для проведения эпидемиологического надзора, так как спектр возбудителей и их резистентность к АБП существенно различаются в вышеуказанных группах.

Методы выделения и идентификации. Для получения сравнимых данных о частоте выделения определенных микроорганизмов и об этиологической структуре определенных нозологических форм инфекционных заболеваний выделение и идентификация микроорганизмов должны проводиться в соответствии с нормативно-методическими документами.

Методы определения чувствительности. По возможности, предпочтение должно быть отдано количественным методам определения чувствительности, позволяющим получить значения МПК АБП в отношении исследуемого штамма микроорганизма. В случае использования ДДМ очень важным является регистрация не только качественных показателей (категорий чувствительности микроорганизма: чувствительный – Ч, штамм с промежуточной чувствительностью – П, резистентный – Р), но количественных показателей – диаметров зон подавления роста.

Выбор набора АБП для тестирования также является очень важным и детально рассмотрен в соответствующих разделах. В большинстве случаев для проведения рутинного эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью достаточно определения чувствительности к АБП, приведенным в списке препаратов первого ряда для тестирования различных видов микроорганизмов. Кроме того, при проведении эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью большое значение имеет проведение лабораторией специальных тестов для выявления отдельных видов резистентности, которые были подробно описаны выше (например, детекция БЛРС, скрининг на агаре с оксациллином и NaCl для выявления метициллинорезистентных стафилококков и т. д.).

При наличии практической необходимости и возможности, а также в целях научных исследований набор АБП для проведения эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью может быть увеличен, в том числе и за счет применения скрининга в бульоне или на чашках Петри с агаром, содержащих определенные концентрации антибиотиков, рекомендуемые в качестве «пороговых» концентраций для выявления штаммов, подозрительных на наличие резистентности, при скрининговых эпидемиологических исследованиях.

В конечном итоге, выбор АБП и используемых тестов будет определяться целями, задачами и дизайном эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности.

Определение чувствительности микроорганизмов к АБП должно проводиться в соответствии с настоящими методическими указаниями. При получении необычных фенотипов антибиотикорезистентности, таких как:

- умеренный или высокий уровень резистентности *S. aureus* к ванкомицину;
- резистентность *S. pyogenes* к пенициллину или другим бета-лактамам;
- резистентность *S. maltophilia* к ко-тримоксазолу;

- резистентность *H. influenzae* к цефалоспоридам III поколения;

- чувствительность *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* к ампициллину, тестирование необходимо повторить. При подтверждении полученных результатов рекомендуется обращаться за консультациями в лаборатории, занимающиеся изучением антибиотикорезистентности.

Методы молекулярно-генетического выявления резистентности доказали свою эффективность в отношении некоторых возбудителей (например, определение *tesA*-гена с помощью ПЦР у штаммов стафилококков). В будущем эти методы будут применяться более широко.

Методы оценки клонального родства штаммов.

В настоящее время известны два основных механизма распространения антибиотикорезистентности: распространение генетических детерминант резистентности с подвижными генетическими элементами и распространение клонов резистентных бактерий, а также их сочетания. Дифференцировка указанных механизмов имеет важное значение для планирования и проведения мероприятий по сдерживанию распространения антибиотикорезистентности.

Методы типирования, используемые для оценки родства микроорганизмов, можно разделить на фенотипические (основанные на изучении антибиотикограмм, био-, серо- и фаготипировании, иммуноблоттинге и электрофорезе белков) и генотипические (основанные на изучении плазмидного профиля, на рестрикционном анализе плазмидной и хромосомной ДНК, риботипировании, электрофорезе макро-рестрикторов хромосомной ДНК в пульсирующем поле, амплификации нуклеиновых кислот, а также на секвенировании отдельных фрагментов генома).

Приведенные методы различаются по таким характеристикам как воспроизводимость, разрешающая способность, трудоемкость проведения и особенности интерпретации результатов. Для двух из генотипических методов (электрофорез макро-рестрикторов хромосомной ДНК в пульсирующем поле и мультилокусное секвенирование) международными группами специалистов разработаны стандартные протоколы, что позволяет получать в различных лабораториях полностью сопоставимые данные и анализировать распространение резистентных клонов в различных географических регионах, а также в пределах всего Земного шара. Использование генотипических методов позволило выявить клоны некоторых резистентных микроорганизмов (метициллинорезистентных стафилококков, *S. pneumoniae*), распространение которых приняло глобальный характер.

Поддержание стандартов качества. Для обеспечения достоверности результатов лаборатории, участвующие в программах по эпидемиологическому надзору за микробной резистентностью, должны иметь адекватную систему внутреннего контроля качества своей работы и регулярно участвовать в Федеральной программе внешнего контроля качества.

Дополнительные сведения. Для получения достоверной информации в процессе эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью получаемые данные о чувствительности выделенного штамма микроорганизма должны быть взаимосвязаны с определенным случаем заболевания у пациента (демографические данные, вид инфекции, наличие факторов риска, результат лечения и пр.).

Минимальный рекомендуемый набор данных для проведения эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью должен включать:

- уникальный идентификационный код пациента (например, инициалы, номер истории болезни, страхового полиса и т. п.);
- дату рождения пациента;
- пол пациента;
- место жительства;
- тип медицинского учреждения;
- название отделения, клиники и пр.;
- тип отделения стационара (например, терапевтическое, хирургическое и пр.);
- дату поступления пациента;
- основные симптомы или особенности клинической картины заболевания;
- инфекционное заболевание, выявленное у пациента;
- дату возникновения симптомов инфекции или установления диагноза;
- характер инфекции (внебольничная или нозокомиальная);
- вид клинического материала;
- дату и время забора материала;
- данные о предшествующей антибиотикотерапии;
- данные об антимикробной терапии, проводимой в настоящее время;
- сведения об исходе заболевания.

На практике проведение эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью обычно подразумевает использование микробиологических данных, получаемых на регулярной основе в рутинной практике, использование дополнительных сведений о пациенте, которые возможно собрать, с их последующей обработкой, анализом и представлением результатов анализа.

Анализ и представление данных по антибиотикорезистентности. Для анализа больших объемов информации, собранной при проведении эпидемиологического мониторинга за антибиотикорезистентностью, рекомендуется использовать специальные компьютерные программы (например, WHONET и др.), позволяющие создавать в микробиологических лабораториях базы данных, содержащие необходимую информацию, анализировать ее и представлять результаты эпидемиологического мониторинга. Дополнительным преимуществом большинства из этих программ является наличие встроенной экспертной системы, сигнализирующей о выявлении необычных фенотипов резистентности.

Помимо перечисленной выше информации, для проведения анализа и расчета соответствующих эпидемиологических показателей могут потребоваться данные медицинской статистики, в частности:

для стационарных лечебных учреждений:

- количество коек – в целом и по различным отделениям стационара;
- число случаев госпитализации;
- среднее число дней госпитализации – в целом и по различным отделениям стационара;
- количество микробиологических исследований – в целом и по различным отделениям стационара;

для лечебных учреждений амбулаторно-поликлинического профиля:

- количество врачей, направляющих образцы для микробиологического исследования;
- численность обслуживаемого населения;
- среднее число посещений;
- количество микробиологических исследований.

Перечисленные статистические данные могут использоваться:

- в качестве контроля получаемых результатов эпидемиологического мониторинга (например, ожидаемое число штаммов микроорганизмов определенного вида, выделенных за определенный период;
- для стратификации результатов (например, сравнительные показатели частоты метициллинорезистентности в различных стационарах, в зависимости от количества коек или числа случаев госпитализации);

– в качестве знаменателя при расчете статистических показателей (например, частота внебольничной пневмонии, вызванной пенициллинорезистентным штаммом *S. pneumoniae*, на 100 случаев госпитализации, частота метициллинорезистентности на 1000 койко-дней);

– для экстраполяции результатов, полученных в определенной части популяции, на всю популяцию в целом, используя региональные или националь-

ные данные медицинской статистики (например, общую численность населения, численность по возрастам и т. д.).

Процедуры для выявления и исключения из анализа повторных изолятов

Для получения достоверных данных по антибиотикорезистентности в анализ следует включать только первый штамм микроорганизма одного вида, выделенный у пациента из определенного очага инфекции. Все идентичные первому штаммы микроорганизма, выделенные при последующих микробиологических исследованиях клинического материала, полученного из очага инфекции у пациента, должны быть исключены из анализа.

Для установления идентичности штаммов с целью выявления повторных изолятов используют несколько критериев.

1. **Временной** – в исследование включается только первый выделенный изолят данного вида микроорганизма, причём независимо от того, отмечалось или нет развитие резистентности данного микроорганизма к какому-либо АБП во время лечения.

2. **Фенотип чувствительности** – при этом в анализ может быть включен повторный изолят данного вида микроорганизма при условии доказанных значительных отличий в профиле его антибиотикочувствительности ($P \rightarrow Ч$ или $Ч \rightarrow P$) к какому-либо АБП, по сравнению с первым изолятом. Минимальные отличия в антибиотикочувствительности ($P \rightarrow П$, $П \rightarrow P$, $П \rightarrow Ч$ или $Ч \rightarrow П$) скорее всего являются проявлением фенотипической вариабельности экспрессии определенного механизма резистентности или следствием некоторых методических проблем при определении чувствительности не могут служить основанием для включения повторного изолята в анализ.

Кроме этих предлагаются и другие критерии для выявления повторных изолятов, однако они не превосходят по точности, достоверности и удобству использования приведенные выше и не рекомендуются руководствами ВОЗ, ESGARS и NCCLS.

Виды представления данных по антибиотикорезистентности

Данные по антибиотикорезистентности определенного микроорганизма или группы микроорганизмов к определенному АБП могут быть представлены в следующем виде.

1. **Частотное распределение популяции микроорганизмов по степени чувствительности** (по МПК или по диаметру зоны подавления роста), представленное в табличном или в графическом (в виде гис-

тограммы) варианте. Этот вид представления данных является наиболее точным и показательным. На основании данных о степени чувствительности (распределении значений МПК) можно рассчитать кумулятивные показатели чувствительности популяции штаммов к определенному АБП: МПК₅₀, МПК₉₀ и диапазон значений МПК.

• МПК₅₀ – это значение МПК, подавляющей 50% штаммов исследуемой популяции микроорганизмов;

• МПК₉₀ – это значение МПК, подавляющей 90% штаммов исследуемой популяции микроорганизмов.

2. **Частота встречаемости** резистентных (P) штаммов, штаммов с промежуточной чувствительностью ($П$) и чувствительных ($Ч$) штаммов в исследуемой популяции микроорганизмов. Подобные качественные данные являются менее показательными, чем количественные показатели частотного распределения штаммов по степени чувствительности и не позволяют выявить ранние тенденции в возникновении и распространении антибиотикорезистентности.

3. **Частота встречаемости резистентных к определенному АБП микроорганизмов или определенных механизмов резистентности** при определенных нозологических формах инфекций, в зависимости от возраста пациентов, пола пациентов, в определенной популяции пациентов, в течение определенного интервала времени и т. д.

Результаты эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью могут быть представлены в виде показателей различной степени сложности:

Простые. Частота (%) резистентности к определенному АБП у микроорганизма данного вида, например, частота выделения MRSA среди всех исследованных штаммов *S. aureus*;

Средней степени сложности. Частота (%) резистентности к определенному АБП у микроорганизма данного вида, выделенного из определенного клинического материала, например, частота выделения ципрофлоксацинорезистентных штаммов *E. coli*, выделенных из мочи.

Сложные. Частота (%) резистентности при инфекции определенного вида, например, частота выделения ципрофлоксацинорезистентных штаммов *E. coli* при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей.

Очень сложные. Частота инфекций определенного вида, вызванных определенным резистентным микроорганизмом в указанном подразделении, например, частота случаев бактериемии, вызванных MRSA и развившихся в отделении интенсивной терапии, на 1000 дней пребывания в стационаре.

По возможности, показатели частоты резистентности должны быть представлены в виде числа случаев в определенной популяции в течение определённого промежутка времени.

Практические рекомендации по проведению анализа данных и представлению его результатов. Если число штаммов одного вида менее 10, то суммарные данные по их чувствительности представлять не рекомендуется. При представлении подобных результатов для последующей разработки стандартов эмпирической терапии существует несколько подходов:

- объединение нескольких видов одного рода (например, представление данных по микроорганизмам всего рода *Shigella* – *Shigella* spp.);
- объединение данных по чувствительности за несколько предшествующих лет;
- объединение данных по чувствительности нескольких учреждений, находящихся в данном регионе;
- использование ранее опубликованных данных.

Использование полученной информации. Основной целью эпидемиологического надзора является предоставление информации в соответствующей

форме органы системы здравоохранения для разработки надлежащих мероприятий по контролю и сдерживанию развития и распространения антибиотикорезистентности, оптимизации антибактериальной терапии инфекций определенной локализации у различных категорий пациентов. В зависимости от уровня проведения эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью его результаты могут быть представлены для внутренней информации клиницистам и администрации конкретного лечебного учреждения, в виде информации для учреждений системы здравоохранения регионального (районного, городского и т. д.) уровней, публикации данных по антибиотикорезистентности в Российской Федерации, (национальный уровень), а также для интеграции их в Европейскую и Международную системы данных по антимикробной резистентности. Особенно перспективным может быть представление этих данных для свободного доступа в сети Интернет, что позволяет своевременно дополнять и корректировать представленную информацию при появлении новых сведений.

Приложение 1

Используемые сокращения

АБП	– антибактериальные препараты
АГВ	– агар Гивенталя – Ведыминой
АРП	– антибиотикорезистентные пневмококки
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
КА	– кровяной агар
КОЕ	– колониеобразующие единицы
ЛК	– лизированная кровь
ЛПУ	– лечебно-профилактические учреждения
МПК	– минимальная подавляющая концентрация
МХА	– агар Мюллера–Хинтон
МХБ	– бульон Мюллера–Хинтон
НФБ	– неферментирующие бактерии
ППП	– пенициллинорезистентные пневмококки
ЦГСН	– центры госсанэпиднадзора
АТСС	– American Type Cultures Collection – Американская коллекция типовых культур микроорганизмов
BSAC	– British Society for Antimicrobial Chemotherapy – Британское общество по антимикробной химиотерапии
CA SFM	– Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie – Комитет по антибиотикограммам Французского общества микробиологов
CRG	– Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen – Нормативная комиссия по определению чувствительности, Нидерланды
DIN	– Deutsches Institut fur Normung – Немецкий институт стандартизации
EUCAST	– European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing – Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам

- ESCMID – European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases – Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням
- MENSURA – Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos – Испанский совет по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам.
- NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards – Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США
- NWGA – Norwegian Working Group on Antibiotics – Норвежская рабочая группа по антибиотикам
- SRGA – Swedish Reference Group on Antibiotics – Шведская референтная группа по антибиотикам
- HTM – Haemophilus Test Medium – среда, используемая для определения чувствительности к АБП гемофильной палочки, содержащая все необходимые для гемофил факторы роста

Приложение 2 (обязательное)

Таблица 1. Растворители и разбавители, используемые для приготовления основных растворов АБП

Препарат	Возраст ребенка	Показания к применению	Режим дозирования	Примечание
Налидиксовая кислота (НК)	От 3 мес и старше	ИМВП ² : цистит, уретрит, пиелит, пиелонефрит, профилактика рецидивов. Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты	Начальная доза (1-й день) 60 мг/кг в сутки в 4 приема; поддерживающая – 30 мг/кг в сутки в 4 приема; или 55 мг/кг в сутки в 4 приема	Основной курс до 2 нед, затем снижать дозу в 2 раза. T ¹ / ₂ – 1–2,5 ч
Оксолиниевая (оксолиновая) кислота (ОК) ³	От 2 лет и старше	Главным образом ИМВП (см. НК)	0,25 г каждые 12 ч или 60 мг/кг в сутки в 4 приема	Курс 7–10 дней. T ¹ / ₂ – 6–7 ч
Пипемидиевая (пипемидовая) кислота (ПК) ³	От 1 года и старше	Главным образом ИМВП (см. НК)	15 мг/кг в сутки в 2 приема	Курс 7–10 дней T ¹ / ₂ – 3–4 ч

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Enterobacteriaceae*: пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм) и МПК (мг/л) АБП

Инфекция, форма заболевания, условия возникновения	Контингент пациентов	Дозы, схемы назначения ЦФЛ
Сибирская язва: ингаляционная форма при ограниченном поступлении пораженных	Взрослые	Внутривенно 400 мг каждые 12 ч, при улучшении состояния внутрь 500 мг через 12 ч; до 60 сут. 10–15 мг/кг каждые 12 ч. 400 мг каждые 12 ч
	Дети	
	Беременные	
ингаляционная форма при массовом поступлении пораженных, лечение и профилактика	Взрослые	Перорально 500 мг каждые 12 ч; до 60 сут. Перорально 15 мг/кг два раза каждые 12 ч, но не более 1 г/сут. Перорально – 500 мг два раза в сутки
	Дети	
	Беременные	
Чума: легочная форма, ограниченное поступление пораженных	Взрослые	Как альтернативный препарат внутривенно 400 мг каждые 12 ч. Как альтернативный препарат внутривенно 15 мг/кг каждые 12 ч. Как препарат выбора перорально 500 мг каждые 12 ч. Перорально 15 мг/кг каждые 12 ч, но не более 1 г/сут. Перорально 500 мг каждые 12 ч
	Дети	
	Взрослые	
	Дети	
легочная форма, массовое поступление пораженных, лечение и профилактика	Взрослые	Перорально 15 мг/кг каждые 12 ч, но не более 1 г/сут. Перорально 500 мг каждые 12 ч
	Дети	
	Беременные	

Продолжение табл. 2 на с. 341

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
ТЕТРАЦИКЛИНЫ							
Тетрациклин	30	≤14	15–18	≥19	≥16	8	≤4
Доксициклин	30	≤12	13–15	≥16	≥16	8	≤4
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ							
Хлорамфеникол	30	≤12	13–17	≥18	≥32	16	≤8
Ко-тримоксазол	1,25/ 23,75	≤10	11–15	≥16	≥4/76	–	≤2/38
Нитрофурантоин	300	≤14	15–16	≥17	≥128	64	≤32
Фосфомицин	200	≤12	13–15	≥16	≥256	128	≤64

Примечание. Для определения МПК фосфомицина необходимо использовать метод серийных разведений в агаре. При определении чувствительности к этому антибиотику как методом серийных разведений в агаре, так и ДДМ, в питательную среду необходимо вносить 25 мг/л глюкозо-6-фосфата.

Таблица 3. Критерии выявления штаммов *Klebsiella spp.* и *E. coli*, предположительно продуцирующих БЛРС

Антибиотик	Диаметр зоны подавления роста, мм	МПК, мг/л
Цефподоксим	≤17	≥8,0
Цефтазидим	≤22	≥2,0
Азтреонам	≤27	≥2,0
Цефотаксим	≤27	≥2,0
Цефтриаксон	≤25	≥2,0

Таблица 4. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и других НФБ¹: пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм) и МПК (мг/л) АБП

Антибактериальные препараты	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста, мм			МПК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
БЕТА-ЛАКТАМЫ							
Ампициллин/сульбактам	10/10	≤11	12–14	≥15	≥32/16	16/8	≤8/4
Тикарциллин/клавуланат ²							
• <i>P. aeruginosa</i>	75/10	≤14	–	≥15	≥128/2	–	≤64/2
• <i>Acinetobacter</i> spp.	75/10	≤14	15–19	≥20	–	–	–
Цефоперазон	75	≤15	16–20	≥21	≥64	32	≤16
Цефотаксим	30	≤14	15–22	≥23	≥64	16–32	≤8
Цефтриаксон	30	≤13	14–20	≥21	≥64	16–32	≤8
Цефтазидим	30	≤14	15–17	≥18	≥32	16	≤8
Цефепим	30	≤14	15–17	≥18	≥32	16	≤8
Азтреонам	30	≤15	16–21	≥22	≥32	16	≤8
Имипенем	10	≤13	14–15	≥16	≥16	8	≤4
Меропенем	10	≤13	14–15	≥16	≥16	8	≤4
АМИНОГЛИКОЗИДЫ							
Гентамицин	10	≤12	13–14	≥15	≥16	8	≤4
Тобрамицин	10	≤12	13–14	≥15	≥16	8	≤4
Нетилмицин	30	≤12	13–14	≥15	≥32	16	≤8
Амикацин	30	≤14	15–16	≥17	≥64	32	≤16
ХИНОЛОНЫ							
Норфлоксацин	10	≤12	13–16	≥17	≥16	8	≤4
Пефлоксацин	5	≤12	13–16	≥17	≥8	4	≤2
Офлоксацин	5	≤12	13–15	≥16	≥8	4	≤2
Ципрофлоксацин	5	≤15	16–20	≥21	≥4	2	≤1
Левифлоксацин	5	≤13	14–16	≥17	≥8	4	≤2
Ломефлоксацин	10	≤18	19–21	≥22	≥8	4	≤2
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ							
Хлорамфеникол	30	≤12	13–17	≥18	≥32	16	≤8
Ко-тримоксазол	1,25/ 23,75	≤10	11–15	≥16	≥4/76	–	≤2/38
Тетрациклин	30	≤14	15–18	≥19	≥16	8	≤4
Доксициклин	30	≤12	13–15	≥16	≥16	8	≤4

Примечание. ¹ ДДМ стандартизирован только для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. При определении чувствительности других НФБ необходимо использовать методы серийных разведений; ² Метод серийных разведений не стандартизирован для определения чувствительности *Acinetobacter* spp. к тикарциллину/клавуланату.

Таблица 5. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Staphylococcus* spp.: пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм) и МПК (мг/л) АБП

Антибактериальные препараты	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста, мм			МПК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
БЕТА-ЛАКТАМЫ¹							
Бензилпенициллин	10 ЕД	≤28	–	≥29	≥0,25	–	≤0,12
Оксациллин ²						–	
• <i>S. aureus</i>	1	≤10	11–12	≥13	≥4	–	≤2
• Коагулазонегативные стафилококки	1	≤17	–	≥18	≥0,5	–	≤0,25
АМИНОГЛИКОЗИДЫ							
Канамицин	30	≤13	14–17	≥18	≥64	32	≤16
Гентамицин	10	≤12	13–14	≥15	≥16	8	≤4
Тобрамицин	10	≤12	13–14	≥15	≥16	8	≤4
Нетилмицин	30	≤12	13–14	≥15	≥32	16	≤8
Амикацин	30	≤14	15–16	≥17	≥64	32	≤16
ХИНОЛОНЫ							
Норфлоксацин	10	≤12	13–16	≥17	≥16	8	≤4
Эноксацин	10	≤14	15–17	≥18	≥8	4	≤2
Пефлоксацин	5	≤15	16–21	≥22	≥8	4	≤1
Офлоксацин	5	≤12	13–15	≥16	≥8	4	≤2
Ципрофлоксацин	5	≤15	16–20	≥21	≥4	2	≤1
Ломефлоксацин	10	≤18	19–21	≥22	≥8	4	≤2
Левифлоксацин	5	≤13	14–16	≥17	≥8	4	≤2
Спарфлоксацин	5	≤15	16–18	≥19	≥2	1	≤0,5
Гатифлоксацин	5	≤14	15–17	≥18	≥8	4	≤2
ТЕТРАЦИКЛИНЫ							
Тетрациклин	30	≤14	15–18	≥19	≥16	8	≤4
Доксициклин	30	≤12	13–15	≥16	≥16	8	≤4
Миноциклин	30	≤14	15–18	≥19	≥16	8	≤4
МАКРОЛИДЫ							
Эритромицин	15	≤13	14–22	≥23	≥8	1–4	≤0,5
Кларитромицин	15	≤13	14–17	≥18	≥8	4	≤2
Азитромицин	15	≤13	14–17	≥18	≥8	4	≤2
ЛИНКОЗАМИДЫ							
Линкомицин	15	<17	17–20	≥21	>8	4–8	≤2
Клиндамицин	2	≤14	15–20	≥21	≥4	1–2	≤0,5
ГЛИКОПЕПТИДЫ							
Ванкомицин	30	–	–	≥15	≥32	8–16	≤4
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ							
Хлорамфеникол	30	≤12	13–17	≥18	≥32	16	≤8
Ко-тримоксазол	1,25/ 23,75	≤10	11–15	≥16	≥4/76	–	≤2/38
Нитрофурантоин	300	≤14	15–16	≥17	≥128	64	≤32
Рифампицин	5	≤16	17–19	≥20	≥4	2	≤1
Фузидин	10	<15	15–21	≥22	≥32	4–16	<2
Линезолид	30	–	–	≥21	–	–	≤4

Примечание.

¹ в практических лабораториях оценивать чувствительность *Staphylococcus* spp. к бета-лактамам, кроме бензилпенициллина и оксациллина, нецелесообразно;

² штаммы, устойчивые к оксациллину, должны однозначно рассматриваться как устойчивые ко всем доступным бета-лактамам.

Таблица 6. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Enterococcus* spp.: пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм) и МПК (мг/л) АБП

Антибактериальные препараты	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста, мм			МПК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
БЕТА-ЛАКТАМЫ							
Бензилпенициллин	10 ЕД	≤14	–	≥15	≥16	–	≤8
Ампициллин	10	≤16	–	≥17	≥16	–	≤8
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ							
Хлорамфеникол	30	≤12	13–17	≥18	≥32	16	≤8
Эритромицин	15 мг	≤13	14–22	≥23	≥8	4–1	≤0,5
Тетрациклин	30	≤14	15–18	≥19	≥16	8	≤4
Доксициклин	30	≤12	13–15	≥16	≥16	8	≤4
Ципрофлоксацин	5	≤15	16–20	≥21	≥4	2	≤1
Норфлоксацин	10	≤12	13–16	≥17	≥16	8	≤4
Левифлоксацин	5	≤13	14–16	≥17	≥8	4	≤2
Гатифлоксацин	5	≤14	15–17	≥18	≥8	4	≤2
Нитрофурантоин	300	≤14	15–16	≥17	≥128	64	≤32
Ванкомицин	30	≤14	15–16	≥17	≥32	8–16	≤4
Линезолид	30	≤20	21–22	23	8	4	≤2
Фосфомицин	200	≤12	13–15	16	256	128	≤64
Стрептомицин (высокий уровень резистентности)	300	6	7–9	≥10	≥1000 ¹ ≥2000 ²	–	<1000 ¹ <2000 ²
Гентамицин (высокий уровень резистентности)	120	6	7–9	≥10	≥500	–	<500

Примечание.¹ – критерии высокого уровня резистентности при использовании метода разведения в бульоне;² – критерии высокого уровня резистентности при использовании метода разведения в агаре

Таблица 7. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pneumoniae*: пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм) и МПК (мг/л) АБП

Антибактериальные препараты	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста, мм			МПК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
БЕТА-ЛАКТАМЫ							
Бензилпенициллин	1 мкг оксациллина	–	–	≥20	≥2	0,12–1	≤0,06
Амоксициллин	–	–	–	–	≥8	4	≤2
Амоксициллин/клавуланат	–	–	–	–	≥8/4	4/2	≤2/1
Цефотаксим	–	–	–	–	≥4	2	≤1
Цефотаксим (при менингите)	–	–	–	–	≥2	1	≤0,5
Цефтриаксон	–	–	–	–	≥4	2	≤1
Цефтриаксон (при менингите)	–	–	–	–	≥2	1	≤0,5
Цефепим	–	–	–	–	≥4	2	≤1
Цефепим (при менингите)	–	–	–	–	≥2	1	≤0,5
Имипенем	–	–	–	–	≥1	0,25-0,5	≤0,12
Меропенем	–	–	–	–	≥1	0,5	≤0,25
Эртапенем	–	–	–	–	≥4	2	≤1
МАКРОЛИДЫ И ЛИНКОЗАМИДЫ							
Эритромицин	15	≤15	16–20	≥21	≥1	0,5	≤0,25
Кларитромицин	15	≤16	17–20	≥21	≥1	0,5	≤0,25
Азитромицин	15	≤13	14–17	≥18	≥2	1	≤0,5
Линкомицин	15	<17	17–20	≥21	>8	4-8	≤2
Клиндамицин	2	≤15	16–18	≥19	≥1	0,5	≤0,25
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ							
Тетрациклин	30	≤18	19–22	≥23	≥8	4	≤2
Офлоксацин	5	≤12	13–15	≥16	≥8	4	≤2
Левифлоксацин	5	≤13	14–16	≥17	≥8	4	≤2
Спарфлоксацин	5	≤15	16–18	≥19	≥2	1	≤0,5
Моксифлоксацин	5	≤14	15–17	≥18	≥4	2	≤1
Гатифлоксацин	5	≤17	18–20	≥21	≥4	2	≤1
Хлорамфеникол	30	≤20	–	≥21	≥8	–	≤4
Ко-тримоксазол	1,25/23,75	≤15	16–18	≥19	≥4/76	1/19-2/38	≤0,5/9,5
Рифампицин	5	≤16	17–18	≥19	≥4	2	≤1
Ванкомицин	30	–	–	≥17	–	–	≤1
Линезолид	30	–	–	≥21	–	–	≤2

Примечание.

- при оценке чувствительности к бета-лактамам антибиотикам ДДМ не позволяет получить воспроизводимые результаты, необходимо использовать метод серийных разведений в бульоне;
- ДДМ (с диском, содержащим 1 мкг оксациллина) применим только для скрининга на наличие пенициллинорезистентности у штаммов пневмококков;
- штаммы, чувствительные к пенициллину, следует считать чувствительными ко всем бета-лактамам антибиотикам;
- при подозрении на наличие пенициллинрезистентности по результатам теста с оксациллином необходимо определить МПК пенициллина и других бета-лактамов антибиотиков методом серийных разведений в бульоне;
- критерии интерпретации результатов определения МПК применимы только для метода серийных разведений в бульоне.

Таблица 8. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *Streptococcus* spp. (кроме *S. pneumoniae*): пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм) и МПК (мг/л) АБП

Антибактериальные препараты	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста, мм			МПК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
БЕТА-ЛАКТАМЫ ¹							
Бензилпенициллин ²	10 ЕД	≤19	20–27	≥28	≥4	0,25–2	≤0,12
Ампициллин ²	10	≤18	19–25	≥26	≥8	0,5–4	≤0,25
Цефотаксим	30	≤25	26–27	≥28	≥2	1	≤0,5
Цефтриаксон	30	≤24	25–26	≥27	≥2	1	≤0,5
МАКРОЛИДЫ И ЛИНКОЗАМИДЫ							
Эритромицин	15	≤15	16–20	≥21	≥1	0,5	≤0,25
Кларитромицин	15	≤16	17–20	≥21	≥1	0,5	≤0,25
Азитромицин	15	≤13	14–17	≥18	≥2	1	≤0,5
Клиндамицин	2	≤15	16–18	≥19	≥1	0,5	≤0,25
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ							
Тетрациклин	30	≤18	19–22	≥23	≥8	4	≤2
Офлоксацин ³	5	≤12	13–15	≥16	≥8	4	≤2
Левифлоксацин	5	≤13	14–16	≥17	≥8	4	≤2
Гатифлоксацин	5	≤17	18–20	≥21	≥4	2	≤1
Хлорамфеникол	30	≤17	18–20	≥21	≥16	8	≤4
Ванкомицин	30	–	–	≥17	–	–	≤1
Линезолид	30	–	–	≥21	–	–	≤2

Примечание. ¹ – штаммов *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, устойчивых к пеницилину не описано; ² – критерии ДДМ применимы только для β-гемолитических стрептококков; ³ – критерии ДДМ и метода серийных разведений применимы только для β-гемолитических стрептококков

Таблица 9. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *H. influenzae*: пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм) и МПК¹ (мг/л) АБП

Антибактериальные препараты	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста, мм			МПК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
БЕТА-ЛАКТАМЫ ²							
Ампициллин	10	≤18	19–21	≥22	≥4	2	≤1
Ампициллин/сульбактам	10/10	≤19	–	≥20	≥4/2	–	≤2/1
Амоксициллин/клавуланат	20/10	≤19	–	≥20	≥8/4	–	≤4/2
Цефаклор	30	≤16	17–19	≥20	≥32	16	≤8
Цефамандол	–	–	–	–	≥16	8	≤4
Цефуроксим	30	≤16	17–19	≥20	≥16	8	≤4
Цефотаксим	30	–	–	≥26	–	–	≤2
Цефтриаксон	30	–	–	≥26	–	–	≤2
Цефтазидим	30	–	–	≥26	–	–	≤2
Цефтибутен	30	–	–	≥28	–	–	≤2
Цефиксим	5	–	–	≥21	–	–	≤1
Цефподоксим	10	–	–	≥21	–	–	≤2
Цефепим	30	–	–	≥26	–	–	≤2
Азтреонам	30	–	–	≥26	–	–	≤2
Имипенем	10	–	–	≥16	–	–	≤4
Меропенем	10	–	–	≥20	–	–	≤0,5
Эртапенем	10	–	–	≥19	–	–	≤0,5
МАКРОЛИДЫ							
Кларитромицин	15	≤10	11–12	≥13	≥32	16	≤8
Азитромицин	15	–	–	≥12	–	–	≤4
ХИНОЛОНЫ							
Ципрофлоксацин	5	–	–	≥21	–	–	≤1
Офлоксацин	5	–	–	≥16	–	–	≤2
Левифлоксацин	5	–	–	≥17	–	–	≤2
Спарфлоксацин	–	–	–	–	–	–	≤0,25
Моксифлоксацин	5	–	–	≥18	–	–	≤1
Гатифлоксацин	5	–	–	≥18	–	–	≤1
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ							
Тетрациклин	30	≤25	26–28	≥29	≥8	4	≤2
Хлорамфеникол	30	≤25	26–28	≥29	≥8	4	≤2
Рифампицин	5	≤16	17–19	≥20	≥4	2	≤1
Ко-тримоксазол	1,25/23,75	≤10	11–15	≥16	4/76	1/19–2/38	≤0,5/9,5

Примечание. ¹ – для прогнозирования чувствительности к бета-лактамам антибиотикам целесообразно проводить непосредственное выявление выработки бета-лактамаз в тесте с нитроцефином. Описаны штаммы, устойчивые к ампициллину, но не продуцирующие бета-лактамазы, их следует расценивать как устойчивые к защищенным пенициллинам и цефалоспорином II поколения

² – критерии интерпретации результатов тестирования с определением МПК применимы только для метода серийных разведений в бульоне.

Таблица 10. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *N. gonorrhoeae*: пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм) и МПК (мг/л) АБП

Антибактериальные препараты	Содержание в диске, мкг	Диаметр зон подавления роста, мм			МПК, мг/л		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
БЕТА-ЛАКТАМЫ ¹							
Бензилпенициллин ²	10	≤26	27–46	≥47	≥2	0,12–1	≤0,06
Цефметазол	30	≤27	28–32	≥33	≥8	4	≤2
Цефотетан	30	≤19	20–25	≥26	≥8	4	≤2
Цефокситин	30	≤23	24–27	≥28	≥8	4	≤2
Цефуроксим	30	≤25	26–30	≥31	≥4	2	≤1
Цефотаксим	30	–	–	≥31	–	–	≤0,5
Цефтриаксон	30	–	–	≥35	–	–	≤0,25
Цефиксим	5	–	–	≥31	–	–	≤0,25
Цефподоксим	10	–	–	≥29	–	–	≤0,5
Цефтазидим	30	–	–	≥31	–	–	≤0,5
Цефепим	30	–	–	≥31	–	–	≤0,5
ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ							
Тетрациклин ³	30	≤30	31–37	≥38	≥2	0,5–1	≤0,25
Ципрофлоксацин	5	≤27	28–40	≥41	≥1	0,12–0,5	≤0,06
Офлоксацин	5	≤24	25–30	≥31	≥2	0,5–1	≤0,25
Ломефлоксацин	10	≤26	27–37	≥38	≥2	0,25–1	≤0,12
Гатифлоксацин	5	≤33	34–37	≥38	≥0,5	0,25	≤0,125
Спектиномицин	100	≤14	15–17	≥18	≥128	64	≤32

Примечание. ¹ – критерии интерпретации результатов определения чувствительности по значению МПК применимы только для метода серийных разведений в агаре; ² – предпочтительно проводить непосредственное выявление продукции бета-лактамаз с использованием теста с нитроцефином, положительный результат теста свидетельствует о резистентности штамма к пенициллину, ампициллину и амоксициллину; ³ – выявление устойчивости к тетрациклину свидетельствует о резистентности к доксициклину.

Приложение 3 (рекомендуемое)

Таблица 11. Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности *S. pneumoniae*, стрептококков группы «viridans» и бета-гемолитических стрептококков

Источник выделения	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus</i> spp. (группа «viridans»)	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> и другие бета-гемолитические стрептококки
Нестерильные локусы	А) Препараты выбора Скрининг на пенициллино-резистентность (диск 1 мкг оксациллина) Эритромицин Линкомицин <i>или</i> клиндамицин Тетрациклин <i>или</i> доксициклин Ко-тримоксазол Б) Дополнительные АБП Пенициллин* Цефотаксим* <i>или</i> цефтриаксон* Левофлоксацин	Нет	А) Препараты выбора Эритромицин Клиндамицин Б) Дополнительные АБП Хлорамфеникол Левофлоксацин
Кровь, ликвор	А) Препараты выбора Скрининг на пенициллино-резистентность (диск 1 мкг оксациллина) Пенициллин* Цефотаксим* (цефтриаксон*) Карбапенемы* Ванкомицин Левофлоксацин Хлорамфеникол Рифампицин	Бензилпенициллин* Цефотаксим* <i>или</i> цефтриаксон* Клиндамицин Хлорамфеникол	Эритромицин Клиндамицин Хлорамфеникол Левофлоксацин

Примечание. *Для исследования возможно использовать только метод серийных разведений в бульоне.

Таблица 12. Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и других НФБ

Препараты первого ряда	Дополнительные препараты
Цефтазидим	Цефоперазон
Цефепим	Азтреонам
Имипенем или меропенем	Цефоперазон/сульбактам
Гентамицин	Ампициллин/сульбактам (для <i>Acinetobacter</i> spp.)
Амикацин	Тобрамицин
Ципрофлоксацин	Тикарциллин/клавуланат (для <i>S. maltophilia</i>) Триметоприм/сульфаметоксазол (для <i>S. maltophilia</i>)

Таблица 13. Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности *Enterobacteriaceae*, выделенных при внекишечных инфекциях

Препараты первого ряда	Дополнительные препараты
Ампициллин	Карбапенем (имипенем или меропенем)
Ингибиторозащищенный пенициллин (ампициллин/сульбактам <i>или</i> амоксициллин/клавуланат)	Цефепим
Цефалоспорины III поколения (цефотаксим <i>или</i> цефтриаксон)	Цефоперазон/сульбактам
Цефтазидим	Тикарциллин/клавуланат
Гентамицин	Второй цефалоспорины III поколения (цефтриаксон <i>или</i> цефотаксим)
Фторхинолон	Цефокситин
	Амикацин
	Цефуросим
	Оральные цефалоспорины II–III поколений

Таблица 14. Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности *Enterobacteriaceae*, выделенных при кишечных инфекциях

Препараты первого ряда	Дополнительные препараты
Ампициллин	Цефотаксим <i>или</i> цефтриаксон
Ко-тримоксазол	Хлорамфеникол
Норфлоксацин <i>или</i> Ципрофлоксацин <i>или</i> офлоксацин	Тетрациклин <i>или</i> доксициклин

Таблица 15. Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности *Enterobacteriaceae*, выделенных при внебольничных ИМП

Препараты первого ряда	Дополнительные препараты
Ампициллин	Фосфомицин
Амоксициллин/клавуланат	Нитрофурантоин
Ко-тримоксазол	Цефуросим
Норфлоксацин	Цефотаксим <i>или</i> цефтриаксон
Ципрофлоксацин <i>или</i> офлоксацин	Гентамицин
	Амикацин

Таблица 16. Рекомендуемый перечень микроорганизмов для включения в программу эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью

В амбулаторно-поликлинической практике	В стационарах
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Salmonella</i> spp. (включая <i>S. typhi</i> , <i>S. paratyphi</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. enteritidis</i>)	<i>Salmonella</i> spp. (включая <i>S. typhi</i> , <i>S. paratyphi</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. enteritidis</i>)
<i>Shigella</i> spp.	<i>Shigella</i> spp.
<i>Klebsiella pneumoniae</i> и <i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> и <i>K. oxytoca</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> и <i>aerogenes</i>
<i>Campylocacter jejuni</i> и <i>C. coli</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Morganella morganii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> и <i>E. faecium</i>	<i>Campylocacter jejuni</i> и <i>C. coli</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Streptococcus agalactiae</i>
	<i>Enterococcus faecalis</i> и <i>E. faecium</i>
	<i>Bacteroides fragilis</i>
	<i>Clostridium difficile</i>

Таблица 17. Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности *Enterococcus* spp.

<i>Enterococcus</i> spp., выделенные при тяжелых и генерализованных инфекциях	<i>Enterococcus</i> spp., выделенные при ИМП
Пенициллин или ампициллин	Пенициллин или ампициллин
Стрептомицин (выявление высокого уровня резистентности)	Ципрофлоксацин
Гентамицин (выявление высокого уровня резистентности)	Норфлоксацин
Ванкомицин	Нитрофурантоин
Линезолид	Фосфомицин

Таблица 18. Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности *H. influenzae*

Препараты выбора	Дополнительные АБП
Ампициллин	Тетрациклин или доксициклин
Ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавуланат и/или	Ко-тримоксазол
Тест с нитроцефином для выявления продукции бета-лактамаз	Хлорамфеникол
	Фторхинолоны
	Цефотаксим или цефтриаксон

Таблица 19. Рекомендуемый перечень АБП для определения чувствительности *Staphylococcus spp.*

Препараты первого ряда	Дополнительные препараты ¹
Пенициллин <i>или</i> тест с нитроцефином для выявления бета-лактамаз	Тетрациклин или доксициклин Рифампицин
Оксациллин	Фузидин
Эритромицин	Триметоприм/сульфаметоксазол
Линкомицин <i>или</i>	Хлорамфеникол
клиндамицин	Линезолид
Ципрофлоксацин <i>или</i>	Нитрофураны ²
левофлоксацин	
Гентамицин	
Ванкомицин	

Примечание. ¹ Рекомендуется тестировать при высокой частоте метициллинорезистентности в лечебном учреждении или при выявлении резистентности к препаратам первого ряда; ² рекомендуется тестировать при инфекциях мочевыводящих путей.

Приложение 4 (справочное)

Таблица 20. Допустимые диапазоны значений МПК (мг/л) для контрольных штаммов микроорганизмов с обычными питательными потребностями

Заболевание	Число больных	Возбудители	Эффективность*	Ссылка
Менингит, сепсис	1	<i>Acinetobacter</i> spp.	1	[33]
	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	
		<i>Escherichia coli</i>	1	
Менингит	5	<i>Escherichia coli</i>	5	[37]
		<i>Enterobacter cloacae</i>		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Менингит, вентикулит	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	[38]
Менингит	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	[42]
Менингит, пневмония, сепсис	51	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38	[41, 43]
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
		<i>Serratia liquefaciens</i>		
Септицемия	1	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	[39]
Пневмония	10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	[40]
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
		<i>Serratia marcescens</i>		
		<i>Staphylococcus aureus</i>		
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
Генерализованная инфекция	28	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	[46]
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Экстраинтестинальный сальмонеллез	97	<i>Salmonella</i> spp.	88% в случаях бактериемии, 100% – при артритях	[47]
Брюшной тиф	79	<i>Salmonella typhi</i> (устойчивые к ампициллину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу).	79	[48]
Злокачественный отит	68	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68	[49, 50]

Окончание табл. 20

1	2	3	4	5
Тетрациклин	0,12–1	8–32	0,5–2	8–32
Доксициклин	–	–	0,5–2	–
Рифампицин	0,004–0,016	0,5–4	4–16	16–64
Нитрофурантоин	8–32	4–16	4–16	–
Ко-тримоксазол (1/19)	<0,5/9,5	<0,5/9,5	<0,5/9,5	8/152–32/608
Ванкомицин	0,5–2	1–4	–	–
Линезолид	1–4	1–4	–	–
Фосфомицин**	0,5–4	32–128	0,5–2	2–8

Примечание. * Данные приведены для методов серийных микроразведений в бульоне;

** при оценке чувствительности к фосфомицину необходимо использовать метод серийных разведений в агаре при добавлении в среду глюкозо-6-фосфата до концентрации 25 мкг/мл.

Таблица 21. Допустимые диапазоны значений диаметров зон подавления роста (мм) контрольных штаммов микроорганизмов с обычными питательными потребностями

Результаты лечения	Тровафлоксацин (анализ эффективности у 91 пациента)	Цефтриаксон ± ванкомицин (анализ эффективности у 105 пациентов)
Клиническая эффективность через 6–12 мес	73–77	79–81
Летальные исходы	2,9	6,6
Эрадикация возбудителя через 24–36 ч	97,4	98,9
Артропатии	0,8 (1/125)	2,2 (3/136)

Окончание табл. 21

1	2	3	4	5
Гатифлоксацин	5	30–37	27–33	20–28
Гемифлоксацин	5	29–36	27–33	19–25
Амикацин	30	19–26	20–26	18–26
Гентамицин	10	19–26	19–27	16–21
Нетилмицин	30	22–30	22–31	17–23
Тобрамицин	10	18–26	19–29	19–25
Канамицин	30	17–25	19–26	–
Эритромицин	15	–	22–30	–
Азитромицин	15	–	21–26	–
Кларитромицин	15	–	26–32	–
Клиндамицин	2	–	24–30	–
Телитромицин	15	–	24–30	–
Хлорамфеникол	30	21–27	19–26	–
Тетрациклин	30	18–25	24–30	–
Доксициклин	30	18–24	23–29	–
Рифампицин	5	8–10	26–34	–
Нитрофурантоин	300	20–25	18–22	–
Ко-тримоксазол (1/19)	1,25/23,75	23–29	24–32	–
Ванкомицин	30	–	17–21	–
Линезолид	30	–	25–32	–
Фосфомицин**	200	22–30	25–33	–

Примечание: * Данные приведены для методов серийных микроразведений в бульоне; ** при оценке чувствительности к фосфомицину в питательную среду необходимо добавлять глюкозо-6-фосфат до концентрации 25 мкг/мл.

Таблица 22. Допустимые диапазоны значений МПК (мг/л) контрольных штаммов микроорганизмов со сложными питательными потребностями

Авторы [ссылка]	ФХ	Число пациентов	Число артритов; заболевание
Н.И. Капранов, Л.А. Шабалова [54]	ЦФЛ	139	0; МВ
С.Ю. Семькин [56]	ЦФЛ	78	0; МВ
С.С. Постников [57]	ЦФЛ	111	1 (<1%); МВ
	ЦФЛ	38	4 (10,5%); АА
	ОФЛ	31	0; МВ и АА
	ПФЛ	39	12 (30,7%); МВ
	ПФЛ	5	2 (40%); АА
V. Chisky, R. Hullmann [9]	ЦФЛ	634	8 (1,3%); МВ
A. Black, et al. [16]	ЦФЛ	205	5 (2,4%); МВ
R. Stahlmann, H. Lode [2]	ЦФЛ	1795	1,5%; МВ
E. Pertuiset, et al., цит. по R. Stahlmann, H. Lode [2]	ОФЛ	Всего 63	0; МВ
	ПФЛ		14%; МВ
M. Chalumeau, et al. [7]*	ОФЛ	25	0
	ЦФЛ	240	8 (3,3%)
	ПФЛ	11	2 (18,2%)
C.L. Yee, et al. [60]*	ЦФЛ	4531	37 (0,82%)
	ОФЛ	1593	13 (0,82%)

Примечание. Для *S. pneumoniae* и *H. influenzae* результаты приведены для метода серийных микроразведений в бульоне; для *N. gonorrhoeae* – для метода серийных разведений в агаре.

Таблица 23. Допустимые диапазоны значений диаметров зон подавления роста (мм) контрольных штаммов микроорганизмов со сложными питательными потребностями

Авторы [ссылка]	Возможные показания к применению ФХ в педиатрии
Y. Aujard, D. Gendrel [36]	Бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом, в первую очередь вызванная <i>P. aeruginosa</i> ; шигеллез и сальмонеллез у новорожденных и детей с иммунодефицитом; полирезистентный брюшной тиф; осложненные ИМВП; остеомиелит, вызванный MRSA, <i>P. aeruginosa</i> ; менингит (вентрикулит), вызванный MRSA, <i>S.epidermidis</i> ; злокачественный отит (наружный, средний), вызванный <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ; назофарингеальное носительство <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>
U.B. Schaad [13]	Бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом, вызванная <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ; осложненные ИМВП, вызванные грамотрицательными бактериями; кишечные инфекции, вызванные полирезистентными <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>E. coil</i> , <i>V. cholerae</i> ; хронический (>6 нед) средний отит, вызванный <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ; бактериальный менингит, вызванный полирезистентными <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ; бактериальная инфекция на фоне нейтропении у онкологических больных; назофарингеальное носительство <i>N. meningitidis</i> (профилактика менингита одной дозой)
Н.В. Белобородова, и соавт. [41]; Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова [43]	Сепсис (бактериальный); вторичный гнойный менингит, вентрикулит; госпитальная пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями; бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом; инфекция на фоне нейтропении при онкогематологических заболеваниях; хронический остеомиелит
L.A. Mandell, et al. [15]	Бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом; инвазивные кишечные инфекции; осложненные ИМВП; хронические инфекции уха; инвазивные бактериальные инфекции, вызванные полирезистентными штаммами; фебрильные нейтропении

О «Методических указаниях по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»

Комментарии НИИ антимикробной химиотерапии СГМА

Уважаемые читатели !

От имени коллектива авторов, представляющих НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, мы рады предоставить Вашему вниманию новые «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (МУК 4.2, 2004 г.), которые пришли на смену «Методическим указаниям по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков», 1983 г.

Данный документ является в некотором роде компромиссом между стремлением к внедрению в российскую микробиологическую практику международно признанных методов определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и требованиями к составлению официальных нормативных документов, которые не позволяют включить в текст «Методических указаний...» некоторые принципиальные положения (например, использование агара Мюллера-Хинтон, штаммов Американской коллекции типовых культур микроорганизмов - АТСС и т. п.).

1. Питательная среда для определения чувствительности

Международно признанными питательными средами для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам являются агар или бульон Мюллера – Хинтон и среды, приготовленные на их основе. Мы настаиваем на необходимости использования для тестирования именно агара или бульона Мюллера-Хинтон, поскольку отечественная среда АГВ непригодна для определения чувствительности ко многим современным антимикробным препаратам, что уже неоднократно обсуждалось на страницах нашего журнала. Необходимо от-

метить важность приобретения этих сред или компонентов для их приготовления у известных, хорошо себя зарекомендовавших производителей микробиологической продукции для того, чтобы приготовленные среды по своим характеристикам удовлетворяли требованиям, приведенным в разделе 5 («Контроль качества определения чувствительности») настоящих «Методических указаний...». Следует подчеркнуть, что «внутрилабораторный контроль качества среды проводят при использовании всех сред...», независимо от их производителя.

2. Стандарт мутности МакФарланда

Одним из принципиально важных моментов при определении чувствительности микроорганизмов к антибиотикам является стандартизация микробной взвеси (инокулюма). В новом документе, в отличие от «Методических указаний...» 1983 г., для стандартизации микробной взвеси рекомендуется использование стандарта мутности 0,5 по МакФарланду (примерно соответствующего плотности инокулюма $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Стандарт МакФарланда может быть приготовлен в лаборатории (процедура подробно описана в «Методических указаниях...», раздел 4.1.4), либо приобретен из коммерческих источников.

3. Диски с антибиотиками для определения чувствительности

При определении чувствительности микроорганизмов к антибиотикам важно обращать внимание на качество дисков с антибиотиками и соблюдение условий их хранения в лаборатории. Правила хранения и обращения с дисками с антибиотиками, которые следует неукоснительно соблюдать, приведены в разделе 4.3 «Методических указаний...». К сожалению, качество дисков с антибиотиками, выпускаемых некоторыми производителями, является неудовлетворительным. Поэтому диски следует

приобретать у хорошо зарекомендовавших себя производителей микробиологической продукции. Например, в НИИ антимикробной химиотерапии мы используем диски с антибиотиками производства компаний bioMerieux (Франция), Bio Rad (Франция) и BBL (США).

4. Внутренний контроль качества определения чувствительности

Проведение внутреннего контроля качества определения чувствительности, подробно описанное в разделе 5 «Методических указаний...», является обязательным условием получения достоверных результатов. В качестве контрольных штаммов в подавляющем большинстве стран всего мира используют соответствующие референтные штаммы Американской коллекции типовых культур микроорганизмов (American Type Cultures Collection – АТСС).

Рамки официального документа не позволяют рекомендовать только штаммы АТСС в качестве контрольных для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в нашей стране, однако именно для этих штаммов приведены допустимые значения зон подавления роста (приложение 4, таблицы 20–23 «Методических указаний...»).

Авторы приносят свои извинения за допущенные в изданном тираже «Методических указаний по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» ошибки и обращают Ваше внимание на то, что в опубликованном в журнале варианте эти неточности исправлены.

Мы также прекрасно понимаем, что изданные «Методические указания...» не являются идеальными. Кроме того, они, несомненно, потребуют внесения дополнений и изменений в связи с появлением новых знаний и информации. По нашему мнению, данный документ должен регулярно пересматриваться и обновляться (не реже, чем 1 раз в 2–3 года), хотя во многих странах мира стандарты определения чувствительности обновляются ежегодно, а некоторые (например, стандарты NCCLS) пересматриваются 2 раза в год.

И, в заключение, мы поздравляем клинических микробиологов и клиницистов с изданием новых «Методических указаний...», что, несомненно, представляет собой большой шаг вперед в направлении стандартизации процедуры определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и гармонизации ее с международно-принятой практикой.

УДК 616.126-002-022

Современные взгляды на лечение энтерококкового эндокардита

В.П. Тюрин, Ю.Г. Тихонов

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Рассматриваются схемы терапии бактериального эндокардита, вызванного *Enterococcus* spp., в том числе полирезистентными штаммами. Обсуждается возможность уменьшения риска развития нефротоксических осложнений у больных пожилого и старческого возраста за счет сокращения срока применения аминогли-

козидов при их использовании в комбинации с бета-лактамами.

Ключевые слова: эндокардит, *Enterococcus* spp., антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, ванкомицин, линезолид, аминогликозиды, нефротоксичность.

Current Views On the Therapy of Enterococcal Endocarditis

V.P. Tyurin, Yu.G. Tikhonov

Main Military Clinical Hospital named under N.N. Burdenko, Moscow, Russia

The recent approaches to the treatment of endocarditis caused by *Enterococcus* spp., including strains that are resistant to conventional therapy, are discussed in the article. The possible ways of reduction of nephrotoxicity in elder patients and in patients with renal impairment are suggested.

Key words: endocarditis, *Enterococcus* spp., antimicrobial therapy, antimicrobial resistance, vancomycin, linezolid, aminoglycosides, nephrotoxicity.

Энтерококки занимают третье место среди возбудителей *инфекционного эндокардита* (ИЭ), являясь причиной 7–11% всех случаев ИЭ [1, 2]. Так, в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко энтерококковый эндокардит был выявлен в 7 (2,6%) из 269 случаев ИЭ.

Несмотря на применение антибиотиков и хирургических методов лечения, при энтерококковом ИЭ сохраняется высокая летальность, достигающая 15-34,8% [2, 3]. Энтерококковый эндокардит по частоте рецидивов (10,8-20%) при стандартной антибактериальной терапии стоит на втором месте

после грибкового ИЭ [3, 4]. Одним из направлений дальнейшего снижения летальности и частоты рецидивов является совершенствование медикаментозной терапии, применение новых химиотерапевтических режимов.

Стандартная терапия энтерококкового ИЭ

В 90-х годах прошлого столетия *American Heart Association* (АНА) [5] и рабочая группа по изучению эндокардита Международного общества по химиотерапии (*International Society for Chemotherapy – ISC*) [6] опубликовали рекомендации по терапии ИЭ, вызванного стрептококками, энтерококками и стафилококками.

Основной сложностью в лечении энтерококкового эндокардита является низкая чувствитель-

Контактный адрес:
Владимир Петрович Тюрин,
115573, г. Москва, Шипиловская ул., д. 43, кв. 99

ность этих микроорганизмов, особенно *Enterococcus faecium*, к большинству антибиотиков. Более того, в то время как пенициллины и гликопептиды обладают бактерицидной активностью в отношении практически всех грамположительных микроорганизмов, на энтерококки они действуют лишь бактериостатически. Только при сочетании пенициллина (ампициллина) или ванкомицина с аминогликозидами (гентамицином или стрептомицином) в результате синергизма действия достигается бактерицидный эффект. Следует отметить, что другие аминогликозиды менее активны в отношении энтерококков и поэтому не могут быть использованы для лечения энтерококкового ИЭ. Первое сообщение о комбинированной терапии энтерококкового эндокардита, основанной на синергизме действия двух антибиотиков, относится еще к 1947 г. [7]. Длительность терапии должна быть одинаковой для обеих составляющих антимикробной комбинации: 4 недели как для пенициллина (ампициллина), так и для гентамицина, если диагноз установлен в срок до 3 мес, или 6 нед – при более поздней диагностике, развитии осложнений и при ИЭ протезированного клапана (табл. 1).

Токсичность стандартной терапии энтерококкового ИЭ

Продолжительная терапия аминогликозидами может осложняться ототоксическими и/или нефротоксическими реакциями. Стрептомицин прежде всего является ототоксичным, а для гентамицина

более характерна нефротоксичность. При этом, если нефротоксические явления потенциально обратимы, то при развитии вестибулокохлеарных осложнений изменения часто носят необратимый характер. В связи с высокой токсичностью аминогликозидов, с одной стороны, и необходимостью при энтерококковом эндокардите их длительного применения, с другой стороны, необходимо осуществлять терапевтический лекарственный мониторинг (определение концентрации аминогликозидов в сыворотке крови).

У больных пожилого возраста применение гентамицина даже в течение непродолжительного срока может привести к развитию *острой почечной недостаточности* (ОПН). Мы наблюдали развитие преходящей ОПН с повышением креатинина сыворотки крови до 646 мкмоль/л у 8% из 37 больных ИЭ пожилого и старческого возраста во время терапии аминогликозидами [8]. S.M. Wallace и соавт. констатировали повышение креатинина сыворотки крови у 29% больных ИЭ, что имело прогностически неблагоприятное значение [2]. Летальность в этой группе больных была достоверно выше по сравнению с летальностью в группе больных с нормальным уровнем креатинина (29,8 и 13,7% соответственно, $p < 0,01$). Высокая частота развития нефротоксических осложнений во время длительной 4–6-недельной терапии аминогликозидами требует обязательного периодического контроля за уровнем креатинина сыворотки крови.

Наиболее простым путем уменьшения риска

Таблица 1. Стандартные режимы антибактериальной терапии энтерококкового эндокардита

Режим терапии	Длительность терапии, нед.
Ванкомициночувствительные штаммы <i>Enterococcus</i> spp.	
1. Бензилпенициллин (натриевая соль) 18–24 млн ЕД в сутки, в/в, постоянной инфузией или равными дозами через 4 ч	4–6
+ гентамицин* 3 мг/кг в сутки в/в, в/м равными дозами через 8 ч	4–6
2. Ампициллин 12 г в сутки, в/в, постоянной инфузией или равными дозами через 4 ч	4–6
+ гентамицин* 3 мг/кг в сутки в/в, в/м равными дозами через 8 ч	4–6
3. Ванкомицин 2 г в сутки в/в медленно (в течение 1 ч) равными дозами через 12 ч	4–6
+ гентамицин* 3 мг/кг в сутки в/в, в/м равными дозами через 8 ч	4–6
Ванкомицинорезистентные штаммы <i>Enterococcus</i> spp.	
Линезолид 1,2 г в сутки в/в или внутрь равными дозами через 12 ч	4–6

Примечание. * При дозировке гентамицина 3 мг/кг массы тела у пациентов, страдающих ожирением, создаются более высокие концентрации препарата в крови, чем у пациентов с нормальной массой тела. Для тучных пациентов дозировку следует рассчитывать исходя из идеальной массы тела для данного роста. Относительными противопоказаниями к применению гентамицина являются возраст более 65 лет, почечная недостаточность, неврит слухового нерва.

развития нефротоксичности является снижение длительности применения аминогликозидов. Так, L. Olaison и K. Schadewitz [9] описали результаты терапии 93 случаев энтерококкового ИЭ у пациентов 34–87 лет (средний возраст 74 года), получавших комбинацию ампициллина или ванкомицина в течение 42 дней с аминогликозидами при средней продолжительности курса – 15 дней. При этом была отмечена достаточно высокая эффективность лечения – 81%, а развитие уремии вследствие проводимой антибактериальной терапии наблюдалось редко: всего у 2% больных. Госпитальная летальность также была относительно низкой – 16%. В течение 3-месячного периода наблюдения за выпи-савшимися больными рецидивы заболевания установлены лишь в 3% случаев. Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к выводу, что у пожилых пациентов сокращение терапии аминогликозидами до 2-х недель при сохранении клинической эффективности позволяет уменьшить риск развития нефротоксичности. К такому же выводу пришли и J. Herzstein с соавт. [4], не выявившие существенного влияния на исход болезни длительного применения аминогликозидов (более 4 нед) по сравнению с более коротким его назначением (менее 4 нед) у больных энтерококковым ИЭ пожилого возраста (средний возраст 61 год).

Терапия ИЭ, вызванного ванкомицинорезистентными штаммами энтерококка

Как уже отмечалось выше, в качестве эмпирической терапии энтерококковых инфекций обычно рекомендуется применение комбинации пенициллина (или ампициллина) с гентамицином. Однако при развитии резистентности к одному из антибиотиков синергизм действия применяемой комбинации лекарственных средств не достигается. При наличии резистентности к пенициллинам препаратом выбора традиционно считался ванкомицин. В то же время от 0,8% штаммов энтерококков во Франции до более 50% штаммов в отделении реанимации и интенсивной терапии США являются *ванкомицинорезистентными* (VRE). Поэтому, несмотря на то, что в России проблема ванкомицинорезистентности пока не получила широкого распространения, устойчивая тенденция в мире к росту встречаемости устойчивых к ванкомицину энтерококков должна настораживать врачей и способствовать применению этого антибиотика по строгим показаниям.

Долгое время, до появления линезолида, не существовало адекватного режима антибиотикотерапии при ИЭ, вызванном VRE. Линезолид является первым представителем нового класса антимикробных препаратов – оксазолидинонов. У него схожий

с ванкомицином спектр активности, направленный против полирезистентных грамположительных кокков. В то же время линезолид характеризуется рядом существенных преимуществ перед ванкомицином. Он не обладает нефротоксичностью из-за двойного пути выведения из организма, поэтому его можно применять у больных с почечной недостаточностью. В связи с высокой биодоступностью, достигающей 100% при приеме внутрь, в сыворотке крови определяется уровень препарата, эквивалентный уровню при внутривенном введении. Линезолид удобен для проведения ступенчатой терапии: лечение начинают с внутривенных инфузий по 600 мг 2 раза в сутки с последующим переходом на пероральный прием препарата в той же дозе. Для лечения детей линезолид применяется в дозе 10 мг/кг массы тела с интервалом 12 ч. M.C. Birmingham и соавт. [10] сообщили об успешном применении линезолида у 40 больных ИЭ, вызванном полирезистентной грамположительной микрофлорой, в основном VRE и MRSA (табл. 2). При эндокардите, вызванном *E. faecium*, наиболее проблемным с точки зрения антибиотикорезистентности возбудителем, клиническое излечение было достигнуто в 76,9% случаев.

Однако применение линезолида при бактериальном эндокардите несколько лимитируется возможностью развития тромбоцитопении, в связи с чем данный препарат не рекомендуется применять более 4 нед. Нежелательные реакции, встречавшиеся при применении линезолида, представлены в табл. 3.

Терапия ИЭ, вызванного штаммами с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам

Энтерококки, стрептококки и другие стрептококкоподобные бактерии обладают природной устойчивостью к аминогликозидам за счет низкой энергии трансмембранного транспорта, т. е. антибиотика этой группы не могут проникнуть внутрь микробной клетки к мишени своего действия – рибосомам. Однако при одновременном применении препаратов, подавляющих синтез клеточной стенки (пенициллина или ванкомицина), проницаемость для аминогликозидов возрастает и облегчается их транспорт к чувствительным мишеням, что обеспечивает синергизм такой комбинации. Если же энтерококк обладает какими-либо приобретенными механизмами резистентности к аминогликозидам, то даже при комбинированной терапии их назначение будет неэффективным. Величина МПК стрептомицина, большая или равная 2000 мг/л или гентамицина 500 мг/л, рассматривается в качестве

Таблица 2. Клиническая эффективность (в %) линезолида в терапии ИЭ и сепсиса, вызванного полирезистентной грамположительной микрофлорой [10]

Тип инфекции, возбудители	Число больных	Излечение	Неблагоприятный исход	Неопределенный исход
Эндокарит:				
– VREF	22	76,9	15,4	7,7
– MRSA	8	100	0	0
Всего	40	65,2	21,7	13,1
Сепсис:				
– VREF	25	78,0	7,1	14,9
– MRSA	131	63,2	10,5	26,3
Всего	338	77,4	7,0	15,6

Примечание. VREF – ванкомицинорезистентный *Enterococcus faecium*, MRSA – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*

Таблица 3. Частота нежелательных реакций во время терапии линезолидом 796 больных с тяжелыми инфекциями, вызванными полирезистентной грамположительной микрофлорой

Нежелательные реакции	Частота реакции, %
Желудочно-кишечные расстройства	9,8
Тромбоцитопения	7,4
Снижение гемоглобина	4,1
Кожные проявления	4,0
Лейкопения	2,2
Повышение билирубина	2,0
Повышение амилазы	1,7
Повышение креатинина	0,7

пограничного значения между штаммами с низким и высоким уровнем резистентности к указанным выше аминогликозидам. Низкорезистентные к аминогликозидам штаммы энтерококков подавляются при комбинированной терапии антибиотиками. Высокорезистентные к аминогликозидам штаммы энтерококков не погибают при терапии пенициллином (ампициллином) или ванкомицином в комбинации с аминогликозидами из-за отсутствия синергизма. При выделении энтерококка, высококорезистентного к вышеуказанным аминогликозидам, альтернативных схем лечения не существует. Проводившееся в подобных случаях длительное лечение в течение 8–12 нед высокими дозами пенициллина или ампициллина позволяло достигать стойкой клинико-бактериологической ремиссии лишь у 25% больных. В связи с отсутствием адекватной медикаментозной терапии для случаев энтерококкового ИЭ, вызванного высококорезистентными к аминогликозидам штаммами энтерококка, рекомендуется проведение раннего хирургического лечения.

В последние годы велся поиск новых схем тера-

пии энтерококкового эндокардита, вызванного штаммами с высоким уровнем резистентности к гентамицину. Опубликовано несколько работ по экспериментальному энтерококковому эндокардиту с использованием синергизма действия 2 бета-лактамов антибиотиков. J.L. Mainardi и соавт. [11] установили синергизм действия комбинации амоксициллина с цефалоспорином III поколения цефотаксимом в дозе 4 мкг/мл. МПК амоксициллина в результате синергизма действия такой комбинации снижалась с 0,25–1,0 мкг/мл до 0,01–0,25 мкг/мл. Эта комбинация на первый взгляд кажется странной, так как энтерококки обладают природной резистентностью к цефалоспорином. Синергизм действия был также показан на экспериментальных моделях энтерококкового эндокардита при применении амоксициллина с имипенемом [12], ампициллина с цефтриаксоном [13]. МПК ампициллина при последней схеме снижалась в 2–8 раз. Комбинация ампициллина или амоксициллина с ванкомицином синергидным действием не обладает.

J. Gavalda и соавт., перейдя от экспериментальной работы к клинической практике, сообщили о первом клиническом опыте применения 2 бета-лактамов антибиотиков у 18 больных энтерококковым ИЭ в ходе открытого проспективного многоцентрового исследования [14]. У 13 пациентов выделенный энтерококк обладал высокой резистентностью к аминогликозидам. Терапия проводилась комбинацией ампициллина с цефтриаксоном (последний в дозе 4 г/сут) в течение месяца. Излечение наступило у 16 (89%) больных. Двое больных были исключены из исследования в связи с развитием обратимой нейтропении. Два пациента умерли, но на аутопсии морфологических признаков активности эндокардита после проведенного лечения не было. В течение 3-месячного наблюдения за выписанными пациентами рецидивы заболевания не зарегистрированы. Авторы считают, что комбина-

ция 2 бета-лактамовых антибиотиков безопасна и является эффективной альтернативой при лечении энтерококкового ИЭ, особенно при наличии высокой резистентности к аминогликозидам.

Таким образом, представленные химиотерапевтические режимы терапии ИЭ, вызванного штаммами энтерококка, резистентного к ванкомицину и аминогликозидам, открывают новые возможности

дальнейшего улучшения результатов медикаментозного лечения. Благоприятные результаты терапии при применении укороченного курса аминогликозидов (в течение 15 дней) позволяют надеяться на уменьшение частоты развития нефротоксических осложнений у больных энтерококковым ИЭ в пожилом и старческом возрасте.

Литература

1. Fefer P., Raveh D., Rudensky B., Schlesinger Y., Yinon A.M. Changing epidemiology of infective endocarditis: retrospective survey of 108 cases, 1990-1999. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:432-7.
2. Wallace S.M., Walton B.I., Kharbanda R.K., et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88:53-60.
3. Mylonakis E., Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318-30.
4. Herzstein J., Ryan J., Mangi R.J., Greco T.P., Andriole V.T. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *Am J Med* 1984; 76:186-91.
5. Wilson W.R., Karchmer A.W., Dajani A.S., et al. Antibiotic treatment of adult with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274:1706-13.
6. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy, Wilson W.R. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:3S17-26.
7. Hunter T.H. Use of streptomycin in the treatment of bacterial endocarditis. *Am J Med* 1947; 2:436-42.
8. Тюрин В.П., Дубинина С.В. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста. *Клиническая медицина* 2000; 4:53-6.
9. Olaison L., Schaedewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34:159-66.
10. Birmingham M.C., Rayner C.R., Meagher A.K., et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; 36:159-68.
11. Mainardi J.L., Gutmann L., Acar J.F., Goldstein F.W. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1984-7.
12. Brandt C.M., Rouse M.S., Laue N.W., et al. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall-active agents. *J Infect Dis* 1996; 173:909-13.
13. Gavalda J., Torres C., Tenorio C., et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:639-46.
14. Gavalda J., Miro J., Torres C., et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone or cefotaxime in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis*. *Proceedings of the 41st ICAAC*; 2001; Toronto, Canada. Washington: ASM Press; 2001. Abstract L1342.

УДК 618.3-06:[616.6-022]-085.281

Значение *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium* как возбудителей воспалительных заболеваний урогенитального тракта

А.Э. Карамова¹, А.В. Поляков², И.В. Хамаганова¹¹Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия²Медико-генетический научный центр (МГНЦ) РАМН, Москва, Россия

Изучена роль патогенных урогенитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*) в этиологии воспалительных заболеваний урогенитального тракта. В группе больных (n=92) с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта при исключении гонококковой, хламидийной, вирусной инфекции и бактериального вагиноза и в группе клинически здоровых лиц (n=42), служившей контролем, сопоставлена частота выявления *M. hominis*, *U. urealyticum* и *M. genitalium*, для идентификации которых применяли метод мультиплексной полимеразной цепной реакции.

У больных чаще всего обнаруживали *U. urealyticum* (p<0,001 по сравнению с контрольной группой). У мужчин с негонококковыми уретритами (n=13) чаще всего выявляли *U. urealyticum*, реже – *M. genitalium*. У женщин с цервицитами (n=75) наиболее часто обнаруживали *U. urealyticum*, этиологическое значение *M. hominis* требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, цервицит, уретрит.

The Role of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* in Etiology of Urogenital Infections

Karamova A.E.¹, Polyakov A.V.², Hamaganova I.V.¹¹ Russian State Medical University, Moscow, Russia² Medical Genetic Scientific Center of Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

The role of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* in the etiology of urogenital infections has been studied. In the study group (n=92) patients with gonococcal and chlamydial infections as well as with bacterial vaginosis and HSV were excluded. All patients were HIV negative. The above infections were also exclusion criteria for the control group (n=42). Multiplex PCR was used for the detection

of *M. hominis*, *U. urealyticum* and *M. genitalium*. In the study group *U. urealyticum* was the most frequently detected compared to the control group (p<0.001). *M. hominis*, and *M. genitalium* were less frequently found in study group with no statistically significant difference compare to control group.

Key words: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, cervicitis, urethritis.

Контактный адрес:

Арфеня Эдуардовна Карамова

115142, Москва, Коломенская наб., д. 10, кв. 273.

Тел.: (095) 115-31-27

Эл. почта: arfenya@online.ru

Введение

В последние годы наблюдается рост заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [1]. При этом в их этиологической структуре увеличилась доля урогенитальных микоплазм [2]. Так, в Великобритании число случаев негонококковых урогенитальных инфекций, прежде всего микоплазменных, выросло за последние 7 лет почти в 2 раза [3].

Ureaplasma urealyticum и *Mycoplasma genitalium* имеют определенное значение в развитии острого и хронического негонококкового уретрита у мужчин [4, 5]. Обсуждается также значение *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* как компонента микробной ассоциации при бактериальном вагинозе [6, 7]. Именно с этими возбудителями, по мнению ряда авторов, связаны нарушения репродуктивной функции (спонтанные аборты, преждевременные роды), наблюдаемые у женщин с бактериальным вагинозом [2, 8].

Тем не менее, роль отдельных видов урогенитальных микоплазм в развитии тех или иных клинических форм окончательно не ясна. Это касается, в частности, вопросов этиологической значимости *M. hominis* при цервицитах у женщин и негонококковых уретритах у мужчин, *M. genitalium* – при заболеваниях мочевого тракта у женщин.

Цель нашего исследования – изучение роли патогенных урогенитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*) как возбудителей воспалительных заболеваний урогенитального тракта с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материал и методы исследования

Пациенты. На этапе скрининга в амбулаторных условиях обследованы 197 пациентов в возрасте старше 18 лет с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта (мужчин – с уретритами и простатитами, женщин – с цервицитами, вагинитами и воспалительными заболеваниями органов малого таза). Скрининговое обследование включало в себя: сбор жалоб и анамнеза; общий осмотр и осмотр половых органов; взятие отделяемого урогенитального тракта для бактериоскопического исследования; взятие крови для проведения реакции Вассермана и определения антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ).

По результатам скринингового обследования исключили больных с ВИЧ-инфекцией, сифилисом, гонореей, трихомониазом, бактериальным вагинозом, клиническими проявлениями генитально-

го герпеса, а также женщин в период беременности или лактации.

На следующем этапе пациентов приглашали на повторный амбулаторный осмотр, во время которого уточняли половой анамнез, проводили повторный осмотр и взятие соскобов из уретры и/или цервикального канала для идентификации микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции. По результатам ПЦР исключили пациентов с хламидийной и вирусной инфекцией. Таким образом, исследуемую группу составили 92 пациента. В контрольную группу (n=42) были включены клинически здоровые лица, пришедшие на амбулаторный прием с целью профилактического обследования. Лицам контрольной группы проводилось клиническое и лабораторное обследование в том же объеме, что и в основной группе.

В соответствии с дизайном исследования «случай-контроль» была сопоставлена частота выявления урогенитальных возбудителей у больных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта и у клинически здоровых лиц.

У всех пациентов было получено информированное согласие. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации.

Методы. Бактериоскопию мазка отделяемого проводили по стандартной методике.

Для ПЦР соскобы из уретры и/или цервикального канала выполняли во время осмотра; с этой целью использовали одноразовые стерильные урогенитальные зонды (DNC-med). Полученный материал помещали в пластиковую пробирку с изотоническим раствором хлорида натрия и в течение 1 рабочего дня доставляли в лабораторию. Выделение ДНК из биологического материала проводили, используя набор реагентов и протокол для выделения ДНК из различного биологического материала (DIAtom™ DNA Prep 200, Россия). ПЦР проводили на программируемом термоциклере МС2 («ДНК-технология», Россия) с использованием ДНК-полимеразы *Termus aquaticus* (Институт прикладной энзимологии «Ферментас», Литва). Применяли мультиплексную модификацию ПЦР, позволяющую идентифицировать одновременно по 3, 4 или 5 возбудителей в одной реакции (3 вируса: герпеса, Эпштейна – Барр, цитомегаловирус; 4 бактерии: *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*; 5 бактерий – *Chlamydia trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, *Gardnerella vaginalis*).

ПЦР проводили по следующей схеме: 0,1–1 мкг геномной ДНК, 0,25 мкмоль каждого олигопрайма и 250 мкмоль каждого дезоксирибонуклеозидтрифосфата помещали в 25 мкл однократного буфера для

Таблица 1. Праймеры, использованные для амплификации фрагментов ДНК возбудителей

Возбудитель	Последовательности праймеров
<i>U. urealyticum</i> (Uu)	F ACTGCTATTCGTTTTGAACCAGGAA R TTTCTTGAAATTTTAAACATAATGTTCCCG
<i>M. genitalium</i> (Mg)	F TTGATGAAACCTTAACCCCTTGGAG R CCGTTGAGGGGTTTTCCATTTTTGG
<i>M. hominis</i> (Mh)	F TCTAGCAGAAGCTAGAGACTACGG R TACGTCCATTTCTACTAGTCCAACG
<i>C. trachomatis</i> (Ct)	F GGGAGAAATGGGAGAGTATTTGTTTG R CACACACTTTGTCTCGATGAAAGAG
<i>G. vaginalis</i> (Gv)	F ACTTTTATCAATTTCAACCGGCTCG R TCAACCCCGTCACAGGCTGAAG
Вирусы герпеса типа 1 и 2	F GGTCAAGCTTTCGGTACGAAGACG R AGGTCGTGCAGCTGGTTGCGGG
Цитомегаловирус (CMV)	F TGAAGCGCCGCATTGAGGAGATG R ATAGGGTGGGTGCTCTTGCCCTCG

ПЦР следующего состава: 67 мМ трис-НСl, рН 8,8; 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01% твин-20, добавляли 1,5 ед. термофильной ДНК-полимеразы, 20–30 мкл минерального масла. Концентрация MgCl₂ в реакционной смеси для вирусов была 4 мМ, для бактерий – 5 мМ.

Для идентификации бактерий проводили 30 циклов ПЦР в следующем режиме: первоначальная денатурация при 95 °С – 5 мин, 30 циклов при 94 °С – 45 с, при 62 °С – 45 с, при 72 °С – 1 мин; финальная достройка при 72 °С – 7 мин.

Для идентификации вирусов проводили 32 цикла ПЦР в следующем режиме: первоначальная денатурация при 95 °С – 5 мин, 32 цикла при 94 °С – 45 с, при 65 °С – 45 с, при 72 °С – 30 с; финальная достройка при 72 °С – 7 мин.

Праймеры были выбраны в лаборатории ДНК-

диагностики МГНЦ РАМН и синтезированы в НПФ «Литех». Последовательности праймеров, использованные для идентификации возбудителей ИППП, представлены в табл. 1.

Продукты ПЦР разделяли с помощью электрофореза в 8% неденатурирующем полиакриламидном геле (ПААГ) (соотношение АА:бисАА = 29:1,3), длиной 20 см. Гель готовили на однократном буфере ТВЕ (0,089 М трис-борат, 0,089 М борная кислота, 2,0 мМ ЭДТА). Проводили префорез в течение 20 мин. В качестве маркера молекулярной массы использовали ДНК фага лямбда, расщепленную эндонуклеазой рестрикции PstI. После разделения ДНК-фрагментов гель окрашивали в растворе этилбромидом (0,1 мкг/мл в ТВЕ) в течение 10 мин., промывали водой и фотографировали в проходящем УФ-свете при длине волны 312 нм. На

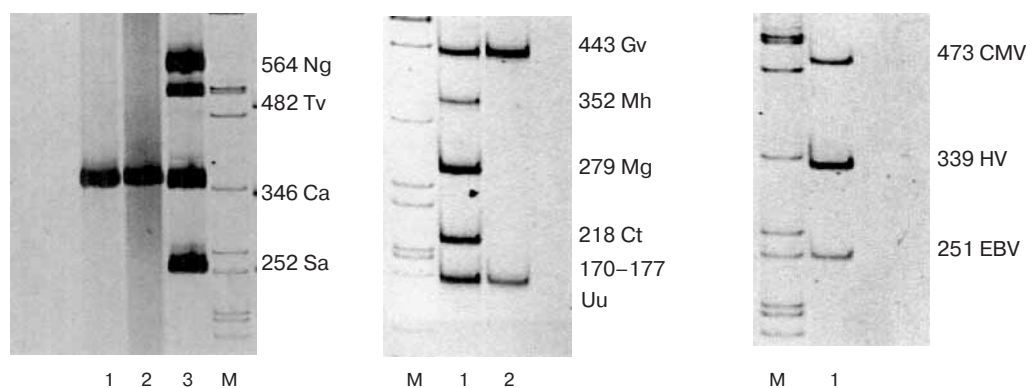


Рис. 1. Результат мультиплексной ПЦР (разделенные фрагменты ДНК в полиакриламидном геле, окрашенном этилбромидом)

М – маркер молекулярной массы, 1-3 – номера пациентов; Ng – *Neisseria gonorrhoeae*; Tv – *Trichomonas vaginalis*; Ca – *Candida albicans*; Sa – *Streptococcus agalactiae*; HV – вирус герпеса; EBV – вирус Эпштейна – Барра.

Таблица 2. Исходная характеристика больных

Показатель	Основная группа (n=92)	Контрольная группа (n=42)	p*
Возраст, лет (M±SD)	27±4	28±5	0,233
Число мужчин, n (%)	13 (14)	27 (64)	<0,001
Состоящие в браке, n (%)	62 (67)	21 (50)	0,051
Число сексуальных партнеров за последние 3 мес, n (%):			
0/1	79 (86)	37 (88)	0,845
2	10 (12)	3 (7)	0,648
3 и более	3 (4)	2 (5)	0,901
ИППП в анамнезе, n (%)	51 (55)	16 (38)	0,039

Примечание. * непарный *t*-тест или критерий χ^2 .

рис. 1 представлены образцы результатов мультиплексной ПЦР.

Статистические методы. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США) Для сопоставления количественных признаков использовали критерий Стьюдента (непарный *t*-тест). Для сравнения качественных признаков применяли тест χ^2 и точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости различий был принят равным 0,05.

Результаты исследования

Характеристика пациентов в основной и контрольной группах представлена в табл. 2. Группы были сопоставимы по возрасту и сексуальному анамнезу, в то же время в основной группе преобладали женщины и чаще отмечались ИППП в анамнезе.

Частота обнаружения *M. hominis*, *U. urealyticum* и *M. genitalium* у больных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта (основная группа) и у клинически здоровых лиц (контрольная группа) представлена на рис. 2.

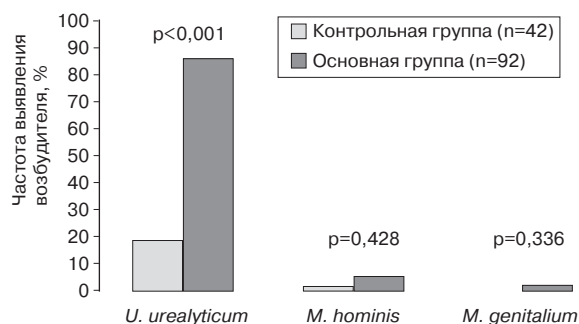


Рис 2. Частота выявления урогенитальных микоплазм у больных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта и у клинически здоровых лиц. Межгрупповые различия - критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

Как показано на рис. 2, частота выявления *U. urealyticum* статистически значимо выше у пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, чем у лиц без клинических симптомов. Частота обнаружения *M. hominis* и *M. genitalium* в основной и контрольной группах статистически значимо не отличалась.

С целью уточнения значения урогенитальных микоплазм как возбудителей определенных нозологических форм были проанализированы данные обследования пациентов в основной и контрольной группах отдельно у мужчин и женщин. Единичные случаи простатита (n=1) и воспалительных заболеваний органов малого таза (n=3) в анализ не включались.

Результаты анализа частоты обнаружения урогенитальных микоплазм у мужчин с *негонококковыми уретритами* (НГУ) и у лиц контрольной группы представлены в табл. 3. Несмотря на малую выборку, у пациентов с уретритами *U. urealyticum* и *M. genitalium* выявлялись статистически значимо чаще, чем у пациентов, не имеющих клинических проявлений.

В группе женщин с цервицитами наибольшее значение также имеет *U. urealyticum*, а частота выявления *M. hominis* в этой группе статистически значимо не отличалась от контрольной группы женщин без клинических проявлений (табл. 4). *M. genitalium* не обнаружена как в основной, так и в контрольной группе.

Обсуждение результатов исследования

По данным проведенного нами исследования, частота выявления *U. urealyticum* в группе мужчин и женщин с клиническими проявлениями (n=92) статистически значимо (p < 0,001) отличалась от частоты выявления у лиц без клинической симптоматики (n=42). Полученные нами данные свидетельствуют о четкой связи *U. urealyticum* с клинически-

Таблица 3. Частота обнаружения урогенитальных микоплазм у мужчин с уретритами и в контрольной группе

Возбудитель	Мужчины с НГУ (n=13)	Контрольная группа (n=27)	p*
<i>M. hominis</i>	1	0	0,325
<i>U. urealyticum</i>	9	3	<0,001
<i>M. genitalium</i>	2	0	0,037

Примечание. * Точный критерий Фишера.

Таблица 4. Частота обнаружения урогенитальных микоплазм у женщин с цервицитами и в контрольной группе

Возбудитель	Пациентки с цервицитами (n=75)	Контрольная группа (n=15)	p*
<i>M. hominis</i>	4	1	0,576
<i>U. urealyticum</i>	68	5	<0,001

Примечание. * Точный критерий Фишера.

ми проявлениями воспалительных заболеваний урогенитального тракта и согласуются с результатами других авторов [9].

Частота обнаружения *M. hominis* статистически значимо не различалась в основной и контрольной группах. Полученные результаты свидетельствуют в пользу мнения о меньшем этиологическом значении *M. hominis* [10].

Частота выявления *M. genitalium* в основной и контрольной группах также существенно не различалась. Это может быть связано как с относительно малой выборкой, так и с тем, что на первом этапе мужчины и женщины были объединены в одну группу для увеличения статистической мощности. При дальнейшем анализе группы мужчин и женщин оценивались отдельно.

По нашим данным, *U. urealyticum* у мужчин с НГУ выявлялась чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с данными ряда других исследователей, продемонстрировавших значение этого микроорганизма как возможного возбудителя НГУ [2, 10].

Моноинфекция *M. hominis* обнаружена только у одного пациента с НГУ и не обнаружена у пациентов без клинической симптоматики, различия статистически не значимы. Полученные результаты не противоречат имеющимся данным литературы [11]. В то же время, по нашему мнению, данный вопрос требует дальнейшего изучения, так как обследованная нами выборка мала, а количество работ, проведенных другими авторами, недостаточно.

M. genitalium обнаружена у 2 из 13 пациентов с НГУ и ни в одном случае в контрольной группе. Различия были статистически значимы, что свидетельствует в пользу возможной роли этого возбудителя в этиологии НГУ и подтверждается несколькими современными работами зарубежных авторов [2, 11].

Значение *M. hominis* и *U. urealyticum* в развитии цервицитов практически не изучено. В одном исследовании, проведенном в Финляндии [12], не обнаружено связи между обнаружением *M. hominis* культуральным и серологическими методами с клиникой цервицитов у 150 женщин. Те же исследователи [13] продемонстрировали возможность ассоциации цервицитов с высеиванием *U. urealyticum*. Более поздние работы с применением ПЦР показали большую частоту выявления *U. urealyticum*, чем *M. hominis*, у больных с цервицитами [14, 15]. К сожалению, указанные работы являются эпидемиологическими, а данные носят описательный характер.

По результатам проведенного нами исследования, у пациентов с цервицитами с наибольшей частотой выявлялась *U. urealyticum* (в 68 случаях из 75). В контрольной группе *U. urealyticum* обнаружена в 5 случаях из 16. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$). Данные о четкой связи инфекции *U. urealyticum* с наличием цервицита получены нами впервые.

В то же время *M. hominis* практически с одинаковой частотой выявлялась у больных с цервицитами и у пациенток без клинических симптомов. Полученные результаты в сопоставлении с данными литературы позволяют предполагать отсутствие взаимосвязи между выявлением *M. hominis* и клиническими проявлениями цервицита.

Несмотря на наличие в литературе работ, продемонстрировавших значение *M. genitalium* в развитии цервицитов и аднекситов [16], у обследованных нами женщин этот возбудитель не обнаружен. Возможно, отрицательный результат связан с преобладанием в исследованной нами группе *U. urealyticum*, имеющей самостоятельное этиологическое значение.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать вывод, что в развитии уретритов у мужчин наибольшее значение может иметь *U. urealyticum*, в меньшей степени – *M. genitalium*. У женщин с цервицитами определенное этиологическое значение имеет *U. urealyticum*, роль *M. genitalium* требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Catchpole M. Sexually transmitted infections: control strategies. *BMJ* 2001; 322:1135-6.
2. Uuskula A., Kohl P.K. Genital mycoplasmas, including *Mycoplasma genitalium*, as sexually transmitted agents. *Int J STD AIDS* 2002; 13:79-85.
3. Low N. Phase specific strategies for the prevention, control, and elimination of sexually transmitted infections: case study in Lambeth, Southwark, and Lewisham, London, UK. *Sex Transm Infect* 2002; 78(Suppl 1):i133-i138.
4. Gambini D., Decleva I., Lupica L., Ghislanzoni M., Cusini M., Alessi E. *Mycoplasma genitalium* in males with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2000; 27:226-9.
5. Taylor-Robinson D., Horner P.J. The role of *Mycoplasma genitalium* in non-gonococcal urethritis. *Sex Transm Inf* 2001; 77:229-31.
6. Keane F.E.A., Thomas B.J., Renton A., Taylor-Robinson D. An association between non-gonococcal urethritis and bacterial vaginosis and the implications for patients and their sexual partners. *Genitourin Med* 1997; 73:373-7.
7. Morris M.C., Rogers P.A., Kinghorn G.R. Is bacterial vaginosis a sexually transmitted infection? *Sex Transm Inf* 2001; 77:63-8.
8. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intra-uterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342:1500-7.
9. Horner P., Thomas B., Gilroy C.B., Egger M., Taylor-Robinson D. The role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic non-gonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2001; 32:995-1003.
10. Taylor-Robinson D., Furr P.M. Update on genital mycoplasmas. *Lancet* 1998; 351 (Suppl III):12-15.
11. Yoshida T., Maeda S.I., Deguchi T., Miyazawa T., Ishiko H. Rapid detection of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, and *Ureaplasma urealyticum* organisms in genitourinary samples by PCR-microtiter plate hybridization assay. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1850-5.
12. Paavonen J., Miettinen A., Stevens C.E., Kiviat N., Kuo C.C., Stamm W.E., et al. *Mycoplasma hominis* in cervicitis and endometritis. *Sex Transm Dis* 1983; 10 (Suppl 4):276-80.
13. Paavonen J., Critchlow C.W., DeRouen T., Stevens C.E., Kiviat N., Brunham R.C., et al. Etiology of cervical inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:556-64.
14. Кисина В.И., Забиров К.И., Мешков В.В., Загребина О.С. Особенности диагностики и терапии воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин, ассоциированных с *Ureaplasma urealyticum*. *Антибиот химиотер* 2000; 45(6):29-32.
15. Bhandari H., Malhotra S., Sharma M., Kumar B. Microbial flora of women with chronic cervicitis. *J Indian Med Assoc* 2000; 98:384-6.
16. Manhart L.E., Critchlow C.W., Holmes K.K., Dutton S.M., Eschenbach D.A., Stevens C.E., et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 2003; 187:650-7.

УДК 615.33.32.31.015.2

Новые подходы к лечению тяжелых бактериальных инфекций: цефепим в педиатрической практике

Материалы сателлитного симпозиума в рамках ежегодной конференции Немецкого общества по детским инфекциям, 3 июня 2004 г., Майнц, Германия
Chemotherapie Journal 2004; 13(Suppl 27):1-4.

New Approaches to the Treatment of Serious Bacterial Infections: Cefepime in Paediatric Practice

Proceedings of the satellite symposium in the framework of the annual meeting of German Society for Pediatric Infectious Diseases, 3 Jun 2004, Mainz, Germany
Chemotherapie Journal 2004; 13(Suppl 27):1-4.

Введение

В целом, выбор антибиотиков для лечения инфекций у детей ограничен в связи с тем, что многие препараты не разрешены для использования у этой категории пациентов. Это в первую очередь относится к тяжелым инфекциям, возбудителями которых чаще всего являются полирезистентные микроорганизмы, такие как *Enterobacter* spp. или *Pseudomonas aeruginosa*.

В реальной практике многие антибиотики назначаются по показаниям, не указанным в инструкции к препарату или не зарегистрированным для данного препарата. В таких случаях назначение препаратов требует от врача больших временных затрат, так как ему приходится подробно письменно обосновывать подобные назначения. Более того, это предполагает более высокую юридическую ответственность, а также увеличивает риск возникновения затруднений при расчете дозы препарата. С точки зрения безопасности для ребенка, назначение незарегистрированных для применения у детей препаратов или применение антибиотиков по показаниям, не указанным в инструкции, сопряжено с более высоким риском.

В целом ситуация с разрешением применения лекарственных средств в педиатрии складывается таким образом, что дети находятся в невыгодном, по сравнению с взрослыми, положении с точки зрения получения преимуществ, связанных с прогрессом медицины.

В Германии для лечения тяжелых бактериаль-

ных инфекций у детей в арсенале врача, в сущности, имеется всего 3 группы антибактериальных препаратов.

1. *Пиперациллин*. Этот препарат из группы уреидопенициллинов имеет ограниченное применение при тяжелых инфекциях в связи со способностью его разрушаться бактериальными ферментами β -лактамазами. Несмотря на то что в комбинации с тазобактамом устойчивость пиперациллина к действию β -лактамаз значительно повышается, в Германии у детей в возрасте до 12 лет этот препарат разрешен только для лечения интраабдоминальных инфекций.

2. *Цефалоспорины с широким спектром активности*, к которым в первую очередь относятся цефалоспорины 3-й и 4-й групп (табл. 1).

3. *Карбапенемы* – имипинем и меропенем.

Цефепим

Цефепим (Максипим®) является парентеральным цефалоспорином, который по классификации, принятой Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха, относится к группе 4. По сравнению с цефалоспоридами групп 3а и 3б цефепим имеет определенные преимущества при лечении инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, а также действует на некоторых возбудителей, устойчивых к цефалоспоридам группы 3. Цефепим существует на мировом фармацевтическом рынке достаточно долго. С января

Таблица 1. Классификация цефалоспоринов, предложенная Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха

Группа	Международное непатентованное название	Торговое название*
1	Цефазолин	Элзограм
2	Цефуроксим	Зинацеф
	Цефотиам	Спицеф
3а	Цефотаксим	Клафоран
	Цефтриаксон	Роцефин
	Цефтизоксим	Цефтикс
3б**	Цефтазидим	Фортум
4	Цефепим	Максипим
5***	Цефокситин	Мефокситин

2004 г. он разрешен в Германии для применения у грудных детей и детей старшего возраста по следующим показаниям:

- пневмония;
- инфекции мочевыводящих путей;
- сепсис;
- бактериальный менингит;
- в качестве эмпирической терапии нейтропенической лихорадки.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики цефепима изучены в исследованиях у детей грудного и старшего возраста (табл. 2).

В трех фармакокинетических исследованиях, в которые было включено 88 детей в возрасте от 2 мес до 16 лет, при введении цефепима в дозе 50 мг/кг максимальная концентрация в сыворотке крови составляла 182,5 мг/л. В спинномозговой жидкости через 30 мин после введения концентрация препарата составляла 5,7±7,3 мг/л, а через 8 ч – 3,3±2,8 мг/л. Таким образом, концентрации цефепима, достигавшиеся в сыворотке крови и ликворе, были выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для наиболее распространенных возбудителей.

В исследовании, включавшем 10 недоношенных детей, период полувыведения цефепима составил 8,5±5,8 ч, максимальная концентрация в сыворотке крови – 141,8±59,9 мг/л. В этом исследовании недоношенные дети получали цефепим в дозе 50 мг/кг

* Приводятся торговые названия, представленные в материалах данного сателлитного симпозиума; ** цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью; *** цефалоспорины II поколения с антианаэробной активностью (Примеч. редакции).

каждые 12 ч. Так как достигавшаяся в сыворотке крови концентрация препарата была значительно выше МПК для *P. aeruginosa*, был сделан вывод, что у этой категории пациентов можно использовать более низкую дозу цефепима.

Дозирование

У детей в возрасте от 1 до 2 мес рекомендуемая доза цефепима составляет 30 мг/кг каждые 8–12 ч в течение 10 дней, у детей старше 2 мес с массой тела менее 40 кг рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг каждые 8–12 ч в течение 7–10 дней. При бактериальном менингите длительность терапии цефепимом может быть увеличена, если в качестве возбудителя выступают грамотрицательные бактерии.

У детей старше 12 лет при инфекциях легкой и средней степени тяжести цефепим следует вводить внутривенно или внутримышечно в дозе 500–1000 мг каждые 12 ч. При тяжелых инфекциях доза препарата может быть увеличена до 2 г каждые 12 ч, а при очень тяжелых или угрожающих жизни инфекциях цефепим следует вводить в дозе 2 г каждые 8 ч внутривенно. Длительность терапии обычно составляет 7–10 дней, однако при очень тяжелых инфекциях она может быть увеличена.

Резистентность микроорганизмов к цефепиму

При выборе препаратов для антибактериальной терапии основным критерием являются локальные данные по антибиотикорезистентности.

Так, например, в настоящее время наблюдается увеличение частоты метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA). По результатам исследования антибиотикорезистентности, проведенного Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха в 2001 г., частота метициллинорезистентности у стафилококков составила 21%, причем этот показатель может различаться в зависимости от стационара. Несмотря на то, что MRSA являются не более вирулентными, чем метициллиночувствительные штаммы *S. aureus* (MSSA), они обладают устойчивостью к традиционной терапии, что повышает длительность госпитализации и стоимость лечения, а также ухудшает прогноз. MRSA устойчивы не только ко всем бета-лактамам антибиотикам, но также и к фторхинолонам, макролидам и клиндамицину. Активными в отношении MRSA являются препараты из группы гликопептидов (ванкомицин и тейкопланин) и оксазолидинонов (линезолид). В связи с ограниченным количеством антибиотиков, эффективных в отношении MRSA и MSSA, эти препараты не следует использовать в рутинной практике в качестве стартовой эмпирической терапии для предотвращения селекции резистентных

штаммов. В отношении метициллиночувствительных стафилококков, которые по-прежнему составляют наибольшее количество среди выделяемых штаммов *S. aureus*, бета-лактамы антибиотиков имеют преимущество, заключающееся в быстром бактерицидном действии этих препаратов.

Streptococcus pneumoniae характеризуются быстрым ростом резистентности к макролидам. Так, в Германии около 25% штаммов пневмококков обладают устойчивостью к макролидам и зачастую характеризуются перекрестной резистентностью к другим классам антибиотиков.

С увеличением продолжительности пребывания ребенка в стационаре или отделении интенсивной терапии большее значение приобретают такие возбудители, как представители семейства *Enterobacteriaceae* и грамотрицательные неферментирующие бактерии, такие как *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Как показано на рис. 1, большее количество штаммов *P. aeruginosa* нечувствительны к фторхинолонам и цефтазидиму.

Антимикробная активность цефепима

Цефепим характеризуется высокой активностью *in vitro* в отношении наиболее распространенных бактериальных возбудителей тяжелых инфекций у детей (табл. 3). Суммарная *in vitro* активность его в отношении аэробных микроорганизмов выше, чем у цефалоспоринов 3-й группы, и сравнима с таковой карбапенемов.

Цефепим действует на такие грамположительные микроорганизмы, как стрептококки, включая пневмококки и зеленящие стрептококки, а также на MSSA и коагулазонегативные стафилококки.

Из грамотрицательных бактерий цефепим обладает активностью, в первую очередь, против микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, включая

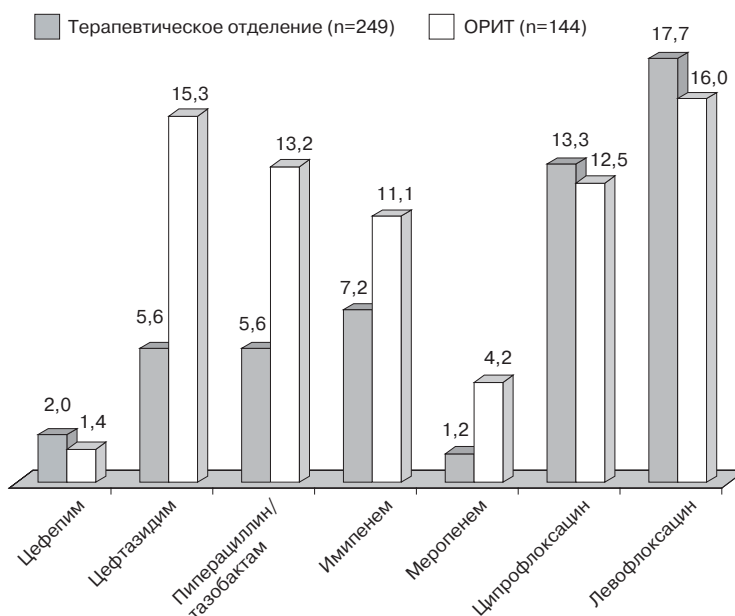


Рис. 1. Антибиотикорезистентность (в %) *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах Германии: результаты исследования, проведенного Обществом по химиотерапии им. П. Эрлиха (2001 г.)

некоторые штаммы, устойчивые к цефалоспорином 3-й группы, *Enterobacter* spp., а также в отношении неферментирующих грам(-) бактерий, таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Активность цефепима в отношении *Enterobacteriaceae* выше, чем у цефалоспоринов 3-й группы. Цефепим характеризуется высокой устойчивостью к действию β-лактамаз. В отличие от цефалоспоринов 3-й группы, он не индуцирует гиперпродукцию β-лактамаз класса AmpC и обладает повышенной устойчивостью к действию хромосомной β-лактамазы AmpC, вырабатываемой *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa*.

Высокая активность цефепима в Германии может быть объяснена более сдержанным использованием этого препарата по сравнению с цефалоспорином 3-й группы. Однако частота резистентности к цефепиму остается низкой и в тех странах, в которых цефепим широко применяется уже много лет.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры цефепима у детей грудного и старшего возраста (M. Reed et al., 1997)

Фармакокинетические параметры	После введения первой дозы (n=31)	После достижения равновесной концентрации (n=35)
Период полувыведения, ч	1,7±0,4	1,8±0,6
Среднее время удержания, ч	2,3±0,6	2,4±0,9
Объем распределения, л/кг	0,35±0,1	0,33±0,1
Общий клиренс, мл/мин/кг	3,1±0,9	2,8±1,4
Почечный клиренс, мл/мин/кг	1,9±1,1	2,0±1,4

Таблица 3. Антимикробные свойства цефепима

Высокая активность в отношении стафилококков
Высокая активность в отношении пневмококков
Высокая активность в отношении <i>Streptococcus viridans</i>
Высокая активность в отношении <i>Enterobacter</i> spp.
Активность в отношении микроорганизмов семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , устойчивых к цефалоспорином 3-й группы
Устойчивость к действию β -лактамаз, продуцируемых микроорганизмами семейства <i>Enterobacteriaceae</i> (AmpC)
Низкая частота резистентности у <i>P. aeruginosa</i>

Более того, данные, полученные исследователями из Кливленда (США), показывают, что использование цефепима в качестве стартовой терапии в детском отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 2 лет привело к уменьшению количества пациентов с колонизацией кишечника резистентными микроорганизмами. В начале исследования резистентные штаммы обнаруживались у 27,6% пациентов, тогда как в последние 6 мес продолжающегося второй год исследования этот показатель сократился до 12,9%. Доля пациентов, у которых выделялись антибиотикорезистентные штаммы, снизилась значительно: с 11,6 до 7,4%.

Показания к назначению цефепима

Согласно рекомендациям Общества по химиотерапии им. П. Эрлиха, цефепим может назначаться в качестве препарата выбора при лечении следующих инфекций у детей:

- тяжелая внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония, пневмония у пациентов с иммунодефицитом;
- сепсис;
- нейтропеническая лихорадка;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, уросепсис;
- бактериальный менингит;
- тяжелые инфекции дыхательных путей.

Инфекции дыхательных путей

Эффективность цефепима у госпитализированных детей со среднетяжелой и тяжелой пневмонией изучалась в трех сравнительных и одном нерандомизированном клинических исследованиях. Доза препарата в этих исследованиях составляла от 100 до 150 мг/кг в сутки в 2 или 3 введения. В контрольной группе дети получали цефтазидим, цефотаксим или цефуроксим. Эффективность терапии цефепимом в этом исследовании составила более 90%. Неэффективность лечения чаще всего наблюдалась у

детей с вирусными инфекциями или инфекциями, вызванными микоплазмой.

Инфекции мочевыводящих путей

Проведено два клинических исследования, в которые было включено 495 госпитализированных детей (от 1 мес до 12 лет) с осложненными инфекциями мочевыводящих путей или пиелонефритом, из которых в оцениваемую популяцию вошли 379 пациентов. В качестве препарата сравнения использовался цефтазидим. Частота эрадикации возбудителя (микробиологическая эффективность), частота клинического выздоровления, а также переносимость препаратов были сравнимы в обеих группах терапии. Согласно рекомендациям Общества по химиотерапии им. П. Эрлиха, цефепим может использоваться в качестве препарата выбора для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, пиелонефрита и уросепсиса.

Менингит

При бактериальном менингите антибактериальная терапия должна начинаться незамедлительно и включать препараты, активные в отношении всех наиболее вероятных возбудителей согласно локальным данным по антибиотикорезистентности. Эффективность цефепима изучалась в двух сравнительных клинических исследованиях, проведенных в Панаме и включавших 345 пациентов, препаратами сравнения в которых были цефотаксим и цефтриаксон. Наиболее распространенными возбудителями менингита были *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* и *S. pneumoniae*. В этих исследованиях клиническая эффективность составила 75% в группе цефепима и 78% в группе сравнения. Это нашло свое отражение и в рекомендациях Общества по химиотерапии им. П. Эрлиха, которые в качестве препарата выбора при бактериальном менингите у детей, начиная с 6-й недели жизни, предлагают использовать цефепим, цефотаксим и цефтриаксон. Микробиологическая эффективность (эрадикация возбудителя) цефепима при менингите, вызванном *H. influenzae*, составила около 96% (в группе сравнения – 95%), при менингите, вызванном *N. meningitidis*, – по 95% в обеих группах терапии; при менингите, вызванном *S. pneumoniae*, – около 94% (в группе сравнения – 89%).

Нейтропеническая лихорадка у онкологических пациентов

Инфекция является одним из частых осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. Так, в одном исследовании у 304 пациен-



Рис. 2. Факторы, способствующие развитию инфекции у онкологических пациентов с нейтропенией (на фоне интенсивной противоопухолевой терапии).

тов, получавших интенсивную противоопухолевую терапию, было зарегистрировано 855 эпизодов инфекции (2,8 случая инфекции на одного пациента). В 61,2% случаев наблюдалась лихорадка неясного генеза, в 32,1 % случаев – инфекции, подтвержденные микробиологическими методами. В 6,7% случаев инфекция была выявлена во время клинического обследования или при рентгенологическом исследовании. Среди многочисленных факторов наиболее опасными для онкологических пациентов является снижение количества циркулирующих гранулоцитов с одновременным нарушением их функции, а также поражение слизистых оболочек, являющихся естественными защитными барьерами, и изменение состава эндогенной микрофлоры (рис. 2).

У пациентов с гранулоцитопенией, как правило, отсутствуют специфические признаки какой-либо инфекции, поэтому лихорадка может указывать только на возможное наличие инфекции и, таким образом, является суррогатным маркером. В связи с тем, что у пациентов с гранулоцитопенией инфекции часто протекают в фульминантной форме и сопровождаются летальным исходом, начинать антибактериальную терапию у них следует незамедлительно. Наиболее распространенными возбудителями нейтропенической лихорадки с фульминантным течением являются *S. aureus*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* и *Proteus* spp. Коагулазонегативные стафилококки чаще всего являются возбудителями при

катетер-ассоциированных инфекциях, которые, как правило, не представляют непосредственной угрозы для жизни пациентов. Более того, возбудителями нейтропенической лихорадки могут быть вирусы (например, вирус простого герпеса, вирус *varicella-zoster*, цитомегаловирус), патогенные грибы (например, *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pneumocystis carinii*) или простейшие (*Toxoplasma gondii*).

Эмпирическая антибактериальная терапия должна покрывать широкий спектр возбудителей, особенно стрептококки и *P. aeruginosa*. Препараты следует вводить внутривенно. Не рекомендуется использовать у детей препараты для перорального приема. Более того, важно, чтобы выбранный препарат обладал низкой токсичностью. При выборе антибиотика также следует учитывать локальные эпидемиологические данные, характеризующие структуру возбудителей и их антибиотикорезистентность, а также характеристики пациента.

В настоящее время при неосложненной нейтропенической лихорадке предпочтение отдается **монотерапии**. Монотерапию легче применять и, по сравнению с комбинированной терапией, она обладает лучшей переносимостью. Так, например, в качестве препаратов для монотерапии можно использовать цефепим или карбапенемы.

Цефтазидим имеет широкий спектр активности против грамотрицательных микроорганизмов, в том числе против *P. aeruginosa*. Однако при этом он характеризуется более низкой активностью в отноше-



Рис. 3. Сравнительная эффективность (в %) цефепима и цефтазидима при лечении нейтропенической лихорадки у детей со злокачественными новообразованиями (n=104)

нии грамположительных возбудителей, включая стафилококки, пневмококки и зеленящие стрептококки, и ограниченной активностью в отношении *Enterobacter* spp. и штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих β -лактамазы AmpC. Цефепим имеет также широкий спектр активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая *P. aeruginosa*. При применении цефепима у пациентов с нарушенной функцией почек, как и для всех цефалоспоринов, необходима корректировка дозы.

В одноцентровом открытом клиническом исследовании (III фаза) сравнивались результаты эмпирической терапии онкологических пациентов в возрасте от 2 мес до 18 лет при использовании цефепима и цефтазидима, которые вводились в дозе 50 мг/кг каждые 8 ч. В популяцию для оценки эффективности препаратов вошли 68 из 104 пациентов. Критериями эффективности терапии были: снижение температуры тела, уменьшение клинических проявлений инфекции и эрадикация этиологически значимого возбудителя без изменения используемого в исследовании режима терапии. Клиническая эффективность терапии составила 74% в группе

цефепима и 70% в группе цефтазидима. Коррекция режима антимикробной терапии потребовалась у 35% пациентов, получавших цефепим, и у 44% пациентов, получавших цефтазидим. Частота эпизодов новой инфекции составила 9 и 21% у пациентов, получавших соответственно цефепим и цефтазидим (рис. 3).

Для **комбинированной терапии** могут применяться цефтазидим, цефепим, имипенем или пиперациллин/тазобактам, каждый в комбинации с аминогликозидом, при этом в связи с ото- и нефротоксичностью аминогликозидов целесообразно проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

Использование в рутинной практике гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин) в качестве препаратов стартовой терапии без знания локальной картины антибиотикорезистентности нежелательно в связи с возможностью селекции резистентных штаммов энтерококков. Эти антибиотики могут применяться для направленной терапии на основании результатов микробиологического исследования.

При длительности лихорадки более 48–72 ч и особенно при ухудшении клинического состояния пациента необходимо проводить коррекцию стартовой терапии, например, путем дополнительного назначения антибиотика из группы гликопептидов. При длительности лихорадки более 3–5 дней следует рассмотреть вопрос о назначении противогрибковых препаратов.

Длительность лечения антибиотиками зависит от наличия факторов риска, сопутствующих заболеваний и выраженности иммуносупрессии у ребенка. Например, антибактериальная терапия может быть прекращена через 24–48 ч после снижения температуры тела у ребенка. Открытым остается вопрос, следует ли продолжать лечение вплоть до восстановления функции кроветворения или нет?

Заключение

Таким образом, цефепим является первым цефалоспорином IV поколения, который во многих европейских странах и США одобрен для лечения инфекций у детей, начиная с одного или двух месяцев жизни. Цефепим показан при сепсисе, тяжелой пневмонии, осложненных инфекциях мочевыводящих путей и пиелонефрите, бактериальном менингите, а также в качестве стартовой эмпирической терапии нейтропенической лихорадки у детей со злокачественными новообразованиями.

УДК 618.1-089.168.1-085

Хинолоны в педиатрической практике и при беременности. Обоснованность их применения

Е.Н. Падейская

Межрегиональная общественная организация Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва, Россия

Рассматривается вопрос о применении у детей разных возрастных групп антибактериальных препаратов класса хинолонов, как фторированных (ФХ), так и нефторированных. ФХ на основании экспериментальных данных по хондротоксичности для неполовозрелых животных противопоказаны для применения в педиатрической практике. Клинические данные по эффективности и переносимости ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина, начиная с 1986–1988 гг., показывают возможность и обоснованность их применения (внутривенно, перорально) у детей и подростков для лечения тяжелых инфекций при неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии, полирезистентности возбудителей инфекции, но при сохранении их чувствительности к ФХ. Отмечается в целом хорошая переносимость ФХ детьми, низкий риск нежелательных реакций со стороны суставов (артропатий). Показано отсутствие повреждающего действия ФХ на хрящ, костно-суставную систему, на рост и развитие ребенка, в том числе и при длительных курсах ле-

чения. Выделяется группа риска, у которой более высока вероятность нежелательных реакций со стороны суставов. При применении ФХ у детей не отмечено возникновения тендинитов. Подчеркивается необходимость ограничивать применение ФХ в педиатрии случаями инфекций, при которых не эффективны другие высокоактивные антибактериальные препараты, разрешенные для применения у детей и подростков; необходимость в специальных методических рекомендациях по возможному применению ФХ у детей и подростков, включающих как перечень показаний, так и те условия, при которых ФХ могут быть применены. Приводятся немногочисленные данные по применению ФХ у беременных по жизненным показаниям без отрицательного влияния на плод и развитие ребенка.

Ключевые слова: хинолоны, фторхинолоны, офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, дети, подростки, артропатии, артротоксичность, муковисцидоз, апластическая анемия, беременность.

Quinolones in Childhood and Pregnancy. Is There a Rationale for Their Use?

E.N. Padeiskaya

Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Moscow, Russia

The usage of quinolones and fluoroquinolones (FQ) in children and adolescents as well as in pregnant women is

Контактный адрес:
Елена Николаевна Падейская
Эл. почта: lialia.z@mtu-net.ru

considered in this paper. Based on joint toxicity of FQ observed in immature animals this class of antimicrobial agents is officially contraindicated in children. Since the 1986–88s clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin, ofloxacin, and pefloxacin demonstrate that

these agents could be used for the treatment of severe bacterial infections in children and adolescents caused by multidrug resistant but susceptible to FQ microorganisms, and refractory to standard antimicrobial regimens. In general, FQ antimicrobials are well tolerated in children and the risk for adverse events, such as joint toxicity, is low. Both short- and long-term administration of fluoroquinolones have shown not to affect cartilages, bones and joints, as well as child growth and development. There were no cases of tendinitis in children treated with FQ. Author highlight that the use of fluoroquinolones

should be limited to infections refractory to other antimicrobials that approved for children and adolescents. There is a need to develop special guidelines for the possible use of FQ in children and adolescents. A number of data published on the FQ use for the life-saving treatment in pregnancy with no cases of adverse effect on fetus and child development.

Key words: quinolones, fluoroquinolones, ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, children, adolescents, joint toxicity, cystic fibrosis, aplastic anemia, pregnancy.

Введение

Лечение тяжелых форм бактериальных инфекций – одна из наиболее сложных проблем в педиатрической практике, которая осложняется особенно высокими требованиями к переносимости и безопасности лекарственного средства.

При отсутствии эффекта стартовой антибактериальной терапии перед врачом часто возникает вопрос о необходимости при тяжелых инфекциях обращаться к другим высокоактивным препаратам, но имеющим ограничения или противопоказания (по тем или иным причинам) для применения у детей разных возрастных групп. Подобная ситуация может встречаться при тяжелых острых системных инфекциях, длительно текущих хронических заболеваниях, трудно поддающихся терапии (остеомиелит, инфекции легких при муковисцидозе, туберкулез), при лечении особо опасных инфекций (сибирская язва, чума).

К таким препаратам относятся фторхинолоны, точнее 6-фторхинолоны – химиотерапевтические средства класса хинолонов с широкими показаниями к применению для лечения бактериальных инфекций у взрослых, но ограниченные для применения у детей и подростков.

Фторхинолоны (ФХ) – одна из важнейших групп современных антимикробных химиотерапевтических средств. Двадцатилетний опыт применения в медицинской практике показывает высокую эффективность большинства ФХ при лечении бактериальных инфекций различной этиологии и локализации. Большое значение имеет и то, что большинство ФХ выпускается как в парентеральной, так и в пероральной формах, что делает возможным проведение ступенчатой терапии. Анализ данных по переносимости и безопасности ФХ позволяет отнести их к антибактериальным препаратам с достаточно хорошей переносимостью взрослыми пациентами, что не исключает некоторых редких специфичных для ФХ нежелательных реакций [1–6].

К настоящему времени эффективность ФХ в клинике оценена с положительным результатом по более широкому показанию, чем предусмотрено в официальных инструкциях по их применению, это же относится и к педиатрии (табл. 1). Расширение области применения ФХ логично определялось спектром и степенью антибактериальной активности, фармакокинетическими и токсикологическими характеристиками и успешным применением в клинике, в частности при тяжелых инфекциях.

Среди непростых проблем антимикробной терапии вопрос об обоснованности противопоказаний и о возможности применения ФХ в педиатрической практике требует обсуждения и определенного конкретного решения, крайне важного для практикующего врача. В непосредственной связи с ним находится и вопрос о возможности применения или абсолютном запрете использования ФХ при беременности.

Проблемы, связанные с применением ФХ в педиатрической практике

ФХ, несмотря на противопоказания к применению, используются в педиатрической практике по жизненным показаниям, начиная с 1986–1988 гг.; к настоящему времени их применение у детей и подростков значительно расширилось [7]. Серия обзоров, опубликованных в 1989–2003 гг., посвященных применению ФХ в педиатрии, показывает их высокую эффективность. Одновременно подчеркивается необходимость ограничения к применению ФХ у детей с инфекционными заболеваниями, в том числе при неэффективности терапии другими антибактериальными препаратами [7–15].

При этом запрет к применению ФХ у детей, при беременности и кормлении грудью основывается только на результатах, полученных в экспериментах на животных. Было показано, что препараты повреждают ткани суставного хряща опорных суставов у неполовозрелых животных. Наблюдается до-

Таблица 1. Использование фторхинолонов при бактериальных инфекциях в случаях, не предусмотренных инструкциями по их применению

Препараты*	Применены в клинике или рекомендованы для лечения (по материалам публикаций)**	Указания в текстах инструкций по применению фторхинолонов
Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин	У взрослых больных для лечения вторичных гнойных менингитов	Отсутствуют преимущественные показания, дозы и схемы лечения
Ципрофлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Тровафлоксацин	У детей разных возрастных групп для лечения тяжелых генерализованных инфекций, в том числе гнойных менингитов	Противопоказаны к применению у детей и подростков
Ципрофлоксацин Офлоксацин Норфлоксацин	У беременных для лечения инфекций мочевыводящих путей и брюшного тифа	Противопоказаны к применению при беременности и кормлении грудью
Ципрофлоксацин Офлоксацин	У взрослых, детей, подростков и у беременных для лечения и профилактики опасных инфекций	Рекомендации отсутствуют
Ципрофлоксацин Офлоксацин Левифлоксацин Ломефлоксацин Спарфлоксацин Моксифлоксацин	У взрослых в комбинированной терапии лекарственно-резистентного туберкулеза; единичные сообщения о применении в педиатрии ципрофлоксацина и офлоксацина	Рекомендованы к применению ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин у взрослых больных

Примечание. * Разрешенные для применения в России. ** Показана эффективность и хорошая переносимость.

зозависимый эффект, происходит нарушение функции суставов, а при высоких (токсичных) дозах процесс носит необратимый характер [1, 13, 16–21]. ФХ проходят через плацентарный барьер и проникают в грудное молоко [12–14].

Практически важная для клиники проблема применения ФХ в педиатрии нуждается в уточнении и анализе накопленного к настоящему времени опыта по ряду позиций:

- обобщение результатов экспериментальных данных, на основании которых введены ограничения к применению ФХ у детей;
- уточнение закономерности связи артротоксичности, выявляемой в эксперименте, с фторированием молекулы хинолона по C₆ или с другими функциональными группами в их молекуле, поскольку это свойство характерно и для нефторированных хинолонов;
- возможные механизмы повреждения ткани хряща хинолонами;
- анализ опыта применения ФХ в педиатрической практике (несмотря на противопоказания) с точки зрения эффективности и возможных побочных реакций у маленьких детей и подростков, в первую очередь степени риска артротоксичности и необратимых инвалидизирующих изменений в тканях сустава;
- обоснованность противопоказаний к применению ФХ в педиатрии;

- влияние ФХ на состояние плода и развитие новорожденных в случае их применения матерью во время беременности.

Нарушение нормального развития ткани хряща опорных суставов у неполовозрелых животных с последующим нарушением функции (экспериментальная артротоксичность) является необычным свойством для лекарственных препаратов, и как токсикологическая характеристика при системном применении описана только для класса хинолонов. Вопросы артротоксичности хинолонов в эксперименте (характер поражений, механизм действия, зависимость между структурой ФХ и артротоксичностью) подробно рассмотрены в ряде обзоров [2, 13, 19, 21]. Впервые это свойство, причем резко выраженное, было выявлено в 1977–1978 гг. в опытах на щенках и затем на неполовозрелых крысах для трех *нефторированных хинолонов* (НФХ) – налидиксовой, пипемидиевой и оксолиниевой кислот [22, 23]. НФХ к этому времени применялись в педиатрической практике более 10 лет и продолжают использоваться до сих пор. Отрицательное влияние НФХ на костно-суставную и мышечную системы в процессе лечения детей или по данным катамнеза не наблюдали. Показаниями для применения этих препаратов являются *инфекции мочевыводящих путей* (ИМВП) и кишечные инфекции [24–26]. Диапазон доз НФХ для детей различных возрастных групп представлен в табл. 2. Основные нежелатель-

Таблица 2. Применение (пероральное) НФХ у детей разных возрастных групп [24–26, 36]¹

Препарат	Возраст ребенка	Показания к применению	Режим дозирования	Примечание
Налидиксовая кислота (НК)	От 3 мес и старше	ИМВП ² : цистит, уретрит, пиелит, пиелонефрит, профилактика рецидивов. Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты	Начальная доза (1-й день) 60 мг/кг в сутки в 4 приема; поддерживающая – 30 мг/кг в сутки в 4 приема; или 55 мг/кг в сутки в 4 приема	Основной курс до 2 нед, затем снижать дозу в 2 раза. T ^{1/2} – 1–2,5 ч
Оксолиниевая (оксолиновая) кислота (ОК) ³	От 2 лет и старше	Главным образом ИМВП (см. НК)	0,25 г каждые 12 ч или 60 мг/кг в сутки в 4 приема	Курс 7–10 дней. T ^{1/2} – 6–7 ч
Пипемидиевая (пипемидовая) кислота (ПК) ³	От 1 года и старше	Главным образом ИМВП (см. НК)	15 мг/кг в сутки в 2 приема	Курс 7–10 дней T ^{1/2} – 3–4 ч

Примечание. ¹ Данные по НФХ, разрешенным к применению в России; ² НФХ применяются в первую очередь при неосложненных острых ИМВП; при пиелонефрите могут быть недостаточными их концентрации в тканях почки, поэтому рекомендуют применение НФХ при переходе на ступенчатую терапию [26] ³ ОК и ПК по широте антибактериального спектра и степени активности имеют преимущества в сравнении с НК, они могут применяться также и при кишечных инфекциях.

ные реакции, наблюдавшиеся при терапии налидиксовой кислотой: со стороны ЖКТ (тошнота, рвота), единичные случаи судорожных реакций и повышения внутричерепного давления, кожные реакции, редко – анемия, геморрагические реакции как результат несовместимости с варфарином, очень редкие транзиторные артралгии без повреждения функции суставов [19, 24–28].

В связи с проблемой хинолоновых артропатий и экспериментальными данными по НФХ и ФХ неясна логика возрастных противопоказаний к применению НФХ у детей: налидиксовая кислота – до 3 мес, оксолиниевая кислота – до 2 лет, пипемидиевая кислота – до 1 года. Четких обоснований именно этих сроков не приводится. Для более старших возрастных групп ограничений нет (в отличие от ФХ). Вместе с тем все три НФХ характеризуются высокой экспериментальной хондротоксичностью и с позиций доказательной медицины более уязвимы, чем ФХ [19, 21–23].

В настоящее время оценка артроотоксичности в эксперименте на щенках или неполовозрелых крысах является обязательным тестом при доклинических токсикологических исследованиях для всех препаратов класса хинолонов, независимо от наличия или отсутствия фтора в молекуле (в цикле или в структуре заместителя). Это относится и к наиболее новым, так называемым дез-6-фторхинолонам, которые не содержат фтор непосредственно в цикле по положениям C₆ или C₈, но фтор может быть введен в структуру некоторых заместителей по положениям 1, 7 и 8 цикла (рисунок).

Артроотоксичность в эксперименте практически

для всех хинолонов – ФХ и НФХ (которые применялись в медицинской и ветеринарной практике) – регистрируется только у неполовозрелых животных в строго определенный возрастной период: у щенков в возрасте от 2 нед до 8–9 мес, у крыс – до 8 нед. Исключением является пефлоксацин. В обзоре литературы [13] приводятся данные W.Christ и соавт. (1988), которые указывают, что пефлоксацин при длительном применении может вызывать артроотоксический эффект как у неполовозрелых щенков, так и у взрослых собак. Повреждение суставов у взрослых собак при длительном применении пефлоксацина отмечено и в другой работе [29]. Интересно, что в процессе поисковых исследований удалось синтезировать хинолоны, замещенные по положению 6 нитрогруппой (см. рисунок), не повреждающие хрящевую ткань у неполовозрелых животных в опытах на крысах в очень высоких суточных дозах (800 мг/кг) при тяжелом поражении тканей хряща в контрольных группах животных, получавших ципрофлоксацин или оксолиниевую кислоту [30].

Через 5–6 лет после введения в практику первых ФХ три препарата этой группы – ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин (несмотря на противопоказания) начали применяться в педиатрической практике для лечения тяжелых инфекций у детей. Первые сообщения касались применения ципрофлоксацина для лечения бронхолегочной инфекции у 60 детей с муковисцидозом в возрасте от 2 лет и старше [31, 32] и лечения тяжелых генерализованных инфекций у трех детей в возрасте 5 и 7 лет (в том числе один случай менингита) при неэффективности предшествующей антибиотикотера-



X = C (хинолоны) или N (нафтиридоны);
 R₆ = H (нефторированные хинолоны);
 R₆ = F (6-фторхинолоны, дифторхинолоны);
 R₆, R₈ = F (6,8-фторхинолоны, дифторхинолоны);
 R₆ = F, R₁ = C₆H₃F₂ (трифторхинолоны);
 R₆ = H, R₈ = OCH₂F (дез-6-фторхинолоны);
 R₆ = NO₂ (6-нитрохинолоны)

Химическое строение хинолонов (нафтиридонов): возможное положение атомов фтора в молекуле и связь структуры с хондротоксическим эффектом.

пии [33]. В Японии было проведено специальное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности норфлоксацина у детей, и этот ФХ с 1992 г. разрешен в Японии для применения в педиатрии [34, 35].

Основанием для применения ФХ у детей были: 1) высокая эффективность при лечении тяжелых генерализованных инфекций у взрослых пациентов; 2) в целом хорошая переносимость ФХ взрослыми пациентами; 3) большой клинический опыт по применению НФХ, которые (при аналогичных токсикологических характеристиках в эксперименте) с 1962 г. применялись у детей без выявления каких-либо нарушений со стороны костно-суставной системы; 4) тяжелые инфекции, когда была неэффективной стандартная терапия известными препаратами при полирезистентности возбудителей, но чувствительности их к ФХ.

Практически параллельно указанные три ФХ начали применяться у детей как при тяжелых генерализованных бактериальных инфекциях (септические состояния, менингит, брюшной тиф) без сопутствующей неинфекционной патологии, так и у детей с муковисцидозом для лечения бронхолегочной инфекции, а также в онкологической практике у больных с апластической анемией для профилактики и лечения инфекционных осложнений. Особенно часто применялся цiproфлоксацин ввиду его наиболее высокой активности в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Учитывая тяжесть инфекционного процесса и жизнеугрожающие состояния,

ФХ применялись не только в монотерапии, но и в комбинированных схемах лечения в сочетании чаще всего с цефалоспориными III поколения или с аминогликозидами.

Непростой вопрос о **дозировках препаратов**. Какие-либо рекомендации о дозах для детей в инструкциях по применению отсутствуют. На первых этапах ФХ применялись внутривенно или внутрь, исходя из доз для взрослых: 7–10–15 мг/кг в сутки в два приема, при снижении до 4 мг/кг для детей раннего возраста. Затем, учитывая хорошую переносимость препаратов, при наиболее тяжелых формах инфекции или при хронических процессах дозы в ряде наблюдений увеличивались до 25–50 мг/кг в сутки. Более высокие дозы использовались при пероральном применении с учетом возраста больного, особенностей инфекции и возможных изменений фармакокинетики препаратов при патологических процессах, в частности при хронической бронхолегочной инфекции у больных муковисцидозом. Повышение доз не привело к ухудшению переносимости препаратов детьми и подростками.

К началу 2004 г. описано применение цiproфлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина и норфлоксацина с положительными результатами более чем у 10000 детей, в том числе новорожденных, детей первого года жизни, в возрасте 2–10 лет и подростков [7–14, 18, 31–61]. При этом не получено каких-либо данных о повреждении ФХ хрящевой или костно-мышечной ткани или нарушениях роста и развития пациентов, включая данные катамнеза.

В опубликованной в 1994 г. монографии [36] подробно рассмотрен вопрос о возможности применения хинолонов, как фторированных, так и нефторированных у детей и подростков. Авторы оценивают проблему так называемых хинолоновых артропатий с точки зрения экспериментов на животных и данных клиники. Рассмотрение одновременно двух групп препаратов (НФХ и ФХ) неслучайно. Повреждение ткани хряща в опорных суставах щенков и грызунов характерно для всех хинолонов, применяемых в медицинской практике. Одно из важных положений монографии: неполовозрелые собаки (щенки любых пород) и грызуны (в первую очередь крысы) при оценке артротоксичности хинолонов не являются адекватной моделью для переноса данных эксперимента на клинику. Это положение рассматривается на примере налидиксовой кислоты – препарата с наиболее высокой степенью артротоксичности: «Ни крысы, ни собаки не являются моделью, определяющей возможную токсичность (артротоксичность) налидиксовой кислоты для человека» и «Эти результаты предполагают, что артропатия, связанная с хинолонами (у животных), не наблюдается у

Таблица 3. Примеры эффективности ФХ при лечении тяжелых форм бактериальных инфекций у детей

Заболевание	Число больных	Возбудители	Эффективность*	Ссылка
Менингит, сепсис	1	<i>Acinetobacter</i> spp.	1	[33]
	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	
		<i>Escherichia coli</i>	1	
Менингит	5	<i>Escherichia coli</i>	5	[37]
		<i>Enterobacter cloacae</i>		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Менингит, вентикулит	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	[38]
Менингит	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	[42]
Менингит, пневмония, сепсис	51	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38	[41, 43]
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
		<i>Serratia liquefaciens</i>		
Септицемия	1	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	[39]
Пневмония	10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	[40]
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
		<i>Serratia marcescens</i>		
		<i>Staphylococcus aureus</i>		
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
Генерализованная инфекция	28	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	[46]
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Экстраинтестинальный сальмонеллез	97	<i>Salmonella</i> spp.	88% в случаях бактериемии, 100% – при артритях	[47]
Брюшной тиф	79	<i>Salmonella typhi</i> (устойчивые к ампициллину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу).	79	[48]
Злокачественный отит	68	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68	[49, 50]

Примечание. * Число пациентов, у которых был получен клинический эффект.

детей, даже после длительных курсов терапии» [29, 36]. В монографии приводится серия клинических работ по успешному применению ФХ в педиатрии и анализ переносимости препаратов, в том числе с точки зрения артралгий и артропатий [36].

Приводим результаты некоторых наблюдений по лечению тяжелых инфекций (менингит, пневмония, бактериемия, сепсис) у детей в возрасте от новорожденности (в том числе недоношенных) до 12–13 лет (табл. 3) [33, 37–43, 46, 61]. Как видно из табл. 3, эффективность терапии колеблется от 50 до 100%, свидетельствуя о высоком клиническом эффекте, учитывая тяжесть процесса и применение ФХ при неэффективности предшествующей антибактериальной терапии. Практически во всех наблюдениях отмечается хорошая переносимость ФХ, редкие транзиторные реакции со стороны суставов в виде артралгий или артропатий. Заслуживают внимания данные по эффективности препаратов при менингитах.

Ципрофлоксацин применяли у 5 детей в возрасте от 8 до 80 дней в комбинированной терапии с аминогликозидами для лечения гнойных менингитов, вызванных *Escherichia coli* (3), *Enterobacter cloacae* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1). ФХ был включен в схему лечения после безуспешного применения цефалоспоринов в сочетании с аминогликозидами. Препарат применяли в суточных дозах от 10 до 20–30 мг/кг в течение 10–43 дней. Более высокие дозы назначали перорально (в режиме ступенчатой терапии) в трех наблюдениях при клиническом улучшении и нормализации ликвора. У 4 детей выздоровление наступило после первого курса лечения, у 1 ребенка с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*, наблюдался рецидив заболевания; после проведенного повторного курса с включением ципрофлоксацина наступило выздоровление. Проведен контроль за состоянием детей в течение 9 мес после окончания терапии, не обнаружено отклонений в развитии и каких-либо нарушений со стороны костно-суставной системы [37].

Таблица 4. Сравнительные данные (%) по эффективности trovafloxацина и цефтриаксона в монотерапии или в комбинации с ванкомицином при лечении бактериальных менингитов у детей в возрасте от 3 мес до 12 лет ([61], с дополнениями)*

Результаты лечения	Тривафлораксин (анализ эффективности у 91 пациента)	Цефтриаксон ± ванкомицин (анализ эффективности у 105 пациентов)
Клиническая эффективность через 6–12 мес	73–77	79–81
Летальные исходы	2,9	6,6
Эрадикация возбудителя через 24–36 ч	97,4	98,9
Артропатии	0,8 (1/125)	2,2 (3/136)

Примечание. * Тривафлораксин применяли у 125 пациентов в дозе 5 мг/кг внутривенно (первая доза) и затем каждые 12 ч по 2,5 мг/кг; цефтриаксон – в монотерапии или в сочетании с ванкомицином (в стандартных дозах) – у 136 больных.

Ципрофлоксацин был применен у ребенка 3,5 лет для лечения менингита, вызванного *P. aeruginosa* (возбудитель выделен из ликвора и из крови, чувствителен только к ФХ и карбапенемам). Инфекция развилась как осложнение после ряда оперативных вмешательств по поводу кисты задней черепной ямки и прогрессирующей окклюзионной гидроцефалии (наложение вентрикуло-абдоминального шунта, удаление абдоминального шунта, операция вентрикуло-атриостомии, наружный вентрикулярный дренаж через передний рог правого желудочка). Комбинированная химиотерапия в соответствии со стандартными схемами была неэффективна, не удавалось добиться санации ликвора. По жизненным показаниям назначен ципрофлоксацин внутривенно по 20 мг/кг в сутки (суточная доза составила 300 мг) в два приема. Санация ликвора достигнута через три дня одновременно с клиническим улучшением. На фоне применения ципрофлоксацина проведен вентрикулярный дренаж и костно-пластическая трепанация с удалением из правого желудочка имплантированного катетера. Во время этого оперативного вмешательства ФХ применяли одновременно с метронидазолом. Общий курс ципрофлоксацина – 30 дней при хорошей переносимости препарата. Ребенок выписан в хорошем состоянии в стадии компенсации. По данным последующего наблюдения (более 6 мес), осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата отсутствовали [42].

Об успешном применении у детей ципрофлоксацина или пefлораксина для лечения менингита, вызванного грамотрицательной микрофлорой, сообщается и в ряде других работ [33, 38, 41, 43].

Для лечения бактериальных менингитов у 125 детей в возрасте от 3 мес до 12 лет применялся трифторхинолон тривафлораксин. Эффективность тривафлораксина в очень низких суточных дозах (5 мг/кг начальная и 2,5 мг/кг поддерживающая) была высокой и сопоставимой с эффективностью в

контрольной группе (136 больных), получавших по стандартным схемам цефтриаксон в монотерапии или в комбинации с ванкомицином (табл. 4). Отмечалась хорошая переносимость тривафлораксина и только один случай артропатии (0,8%), в группе больных, получавших цефтриаксон ± ванкомицин, частота артропатий была несколько выше (2,2%). Не наблюдались гепатотоксические реакции, которые возможны при терапии тривафлораксином и препятствуют его широкому применению в лечебной практике [61].

Показана эффективность ФХ, главным образом ципрофлоксацина, при других формах системных бактериальных инфекций: бактериемии, сепсисе, пневмонии, злокачественном отите, остеомиелите [33, 36, 39–41, 43, 44, 46, 49–51]. Ципрофлоксацин после неэффективной терапии антибиотиками (цефалоспорины III поколения, имипенем, аминогликозиды) был применен у 10 недоношенных новорожденных с тяжелой инфекцией легких, вызванной у 9 детей *P. aeruginosa* (8 штаммов, устойчивых к имипенему), в том числе в нескольких случаях в сочетании с *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* или *Staphylococcus aureus*. У одного ребенка инфекция была вызвана *Mycoplasma pneumoniae*. Ципрофлоксацин применяли внутривенно в суточных дозах от 15 до 40 мг/кг в среднем в течение 10 дней. При инфекции, вызванной грамотрицательной микрофлорой, дополнительно назначали амикацин (7,5 мг/кг каждые 12 ч). После включения в схему ципрофлоксацина лечебный эффект получен у 8 из 9 детей, в том числе и при микоплазменной инфекции [40].

У 8 детей раннего возраста (от <6 мес до 1,5 лет) с тяжелой формой бронхолегочной инфекции (7) и вторичным пиелонефритом (1) после неэффективной комбинированной терапии цефалоспоридами, аминогликозидами и метронидазолом были применены ФХ: ципрофлоксацин у 6 детей в суточной дозе 6–7 мг/кг в два приема и пefлораксин у 2 детей

по 10 мг/кг в сутки также в два приема. Длительность лечения составляла от 5 до 10 дней. Эффективность лечения зарегистрирована у 7 детей, улучшение состояния отмечалось уже на 2–3-и сутки. У одного ребенка с врожденной патологией бронхолегочной системы и диагностированной цитомегаловирусной инфекцией применение ФХ было неэффективным [44].

Высокая эффективность ФХ показана при лечении сальмонеллезов и шигеллезов, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителей кишечных инфекций [45, 47, 48]. Одно из важных наблюдений – успешное применение цiproфлоксацина у 97 детей при тяжелом генерализованном сальмонеллезе с бактериемией и с сальмонеллезной инфекцией костей и суставов. Инфекция протекала на фоне различной патологии: тяжелая дистрофия, серповидно-клеточная анемия, малярия, туберкулез, ВИЧ-инфекция. Цiproфлоксацин применяли по 10 мг/кг два раза в сутки, при бактериемии в среднем 9 дней, при инфекции костей и суставов – до 6 нед. Выздоровление от инфекции по клиническим и бактериологическим показателям достигнуто в 88% случаев при генерализованной инфекции и у всех больных при инфекции костей и суставов. Изменения со стороны костно-суставной системы отсутствовали [47].

Наибольшее число наблюдений по применению ФХ у детей и подростков, чаще всего цiproфлоксацина, касается лечения инфекций у больных муковисцидозом [7–10, 11–13, 16, 18, 36]. Это связано в том числе и с высокой эффективностью препаратов при пероральном применении. Большой опыт в этом направлении накоплен клиницистами России [52–57].

Цiproфлоксацин применяли для лечения инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у 139 детей с муковисцидозом возрасте от 6 мес до 16 лет (72 мальчика и 67 девочек). У половины пациентов течение болезни было расценено как тяжелое. 119 пациентов получали цiproфлоксацин внутрь в суточной дозе 25–50 мг/кг, 20 – внутривенно в суточных дозах 10–23 мг/кг. Длительность внутривенного курса составляла 14–18 дней, перорального – до 42 дней. При повторных курсах, включая и применение препарата с целью профилактики рецидивов инфекции, суммарные курсы могли быть более длительными, достигая в одном наблюдении 210 дней. Суточные дозы вводились в два приема с интервалом 12 ч. В условиях стационара проводили комбинированную терапию ФХ в сочетании с цефтазидимом или с аминогликозидом. В амбулаторных условиях у 53 детей ФХ применяли перорально только в монотерапии. Клинический эффект при

применении цiproфлоксацина (в моно- или в комбинированной терапии) наступал у большинства пациентов через две недели, причем длительность ремиссии после курса монотерапии составляла в среднем 62 дня. У 7 детей цiproфлоксацин применен сразу после первого высева *P. aeruginosa* для предотвращения хронической колонизации; из них у 4 пациентов удалось добиться стойкой элиминации возбудителя в течение года. Отмечена хорошая переносимость цiproфлоксацина. В числе нежелательных реакций в 8% случаев наблюдали реакции со стороны ЖКТ, кожно-аллергические (в том числе фотодерматоз), боли по ходу трубчатых костей, чаще отмечали транзиторное повышение уровня аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Отмена препарата была у 3 из 139 больных в связи аллергическими реакциями и выраженной диареей. Ни у одного пациента не наблюдали реакций со стороны суставов, по данным катамнеза не отмечено снижения динамики роста и нарушения развития костно-суставной системы, в том числе и у пациентов, получавших повторные курсы цiproфлоксацина. Отмечается хорошая совместимость препарата с цефалоспоридами и аминогликозидами [54].

Цiproфлоксацин включали в комплексную терапию для лечения бронхолегочной инфекции у 78 детей с муковисцидозом в возрасте от 1 года до 17 лет, в том числе 60 больных с тяжелым и 18 со среднетяжелым течением процесса и с устойчивостью инфекции к терапии ранее применяемыми антибактериальными препаратами. ФХ применяли внутрь в суточных дозах 25–45 мг/кг (средняя 37 мг/кг) в два приема. При наиболее тяжелом течении инфекции лечение начинали с внутривенного введения в суточной дозе 15–20 мг/кг в два приема, через 5–7 дней переходили на пероральное применение препарата. Длительность курсов цiproфлоксацина – от 14 до 28 дней. Включение ФХ в схему лечения позволило получить клинический эффект через 10–14 дней у 72 из 78 больных, у 5 пациентов эффект достигался через 21 день. Только в одном случае первый курс с включением цiproфлоксацина не позволил достичь клинического эффекта, несмотря на чувствительность к препарату возбудителей инфекции (*P. aeruginosa* и *S. aureus*). Клиническая ремиссия при применении ФХ наступала в среднем на 3 дня раньше в сравнении с контрольной группой. Показано преимущество цiproфлоксацина с точки зрения меньшей частоты выделения устойчивых вариантов *P. aeruginosa* по сравнению с цефтазидимом. Отмечены трудности в снижении элиминации *S. aureus* – второго по значимости возбудителя бронхолегочных инфекций у пациентов с муковисцидозом.

Показана возможность успешного повторного применения препарата как с целью терапии, так и с целью профилактики рецидивов инфекции у больных муковисцидозом. Больные со среднетяжелым течением инфекции получили до 20 курсов терапии с включением ФХ (общая продолжительность до 298 дней), больные с тяжелым течением инфекции – до 112 курсов (общая продолжительность применения ципрофлоксацина 1699 дней). Нежелательные реакции при включении в схему терапии ФХ отмечены у 9 (11,5 %) из 78 пациентов, что не превышает частоту возможных нежелательных реакций у взрослых больных при терапии ФХ. Отмечены флебиты, боли и эритема в области внутривенных инъекций (7,7 %) и диспепсические явления (3,8 %). Ни у одного пациента не наблюдали каких-либо реакций со стороны суставов или в дальнейшем (в течение 4-6 лет) отклонений в росте и развитии ребенка, в том числе и после повторных длительных курсов ципрофлоксацина. Отсутствие отрицательного влияния на скорость роста и на развитие костно-суставной системы подтверждено антропометрическими данными в динамике (через 3 и 5 лет). Не отмечено отрицательного влияния ФХ на функцию суставов и при назначении детям одновременно по показаниям кортикостероидов. Из 78 больных муковисцидозом, получавших ципрофлоксацин без каких-либо осложнений со стороны суставов, в 3 случаях наблюдался летальный исход, связанный с основным заболеванием (возраст больных 8, 14 и 16 лет). Постмортально не обнаружено изменений в ткани хряща опорных суставов, в зоне роста количество и размеры хондроцитов были сопоставимы с этими же показателями в контрольной группе больных, не получавших ФХ (дети, погибшие от уличной травмы). Со стороны синовиальной оболочки сустава регистрировался продуктивный синовит (утолщение оболочки, лимфоидная инфильтрация, в одном случае участок очаговой деструкции). Подчеркивается безопасность применения ципрофлоксацина у детей и подростков [56].

Особый интерес представляет сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности трех ФХ – ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина в моно- или в комбинированной терапии бронхолегочной инфекции у детей и подростков с муковисцидозом, а также в профилактике и лечении инфекции у детей с апластической анемией [57]. Изучали механизм развития возможных артропатий и артралгий при включении в схему лечения ФХ. В течение почти 10 лет исследования под наблюдением находились 224 пациента, в том числе: 169 – со смешанной формой муковисцидоза тяжелого или среднетяжелого тече-

ния и 55 – с апластической анемией. Большинство больных (149) в возрасте от 15 дней до 16 лет получали ципрофлоксацин внутривенно или внутрь по 15–50 мг/кг в сутки. Офлоксацин применяли по 10–25 мг/кг в сутки у 31 больного и пефлоксацин – по 10–39 мг/кг у 44 больных только перорально. Возраст в этих двух группах: от 5–7 до 12–16 лет. Величина суточной дозы (вводилась в два приема) зависела от тяжести заболевания и пути введения. Максимальная доза (50 мг/кг в сутки) при пероральном приеме применялась у больных муковисцидозом с учетом особенностей кинетики лекарственных препаратов при этой бронхолегочной патологии. Для профилактики инфекции у больных с онкогематологией применяли минимальные дозы. Все три ФХ проявили высокую клиническую эффективность по показателю наступления ремиссий. Значительно менее выраженным было влияние препаратов на элиминацию возбудителей. ФХ вызывали в основном снижение обсемененности мокроты *P. aeruginosa*. Пефлоксацин проявил достаточно выраженное действие на элиминацию *S. aureus*: эрадикация возбудителя наблюдалась в 82,3% случаев на 7-е сутки терапии. Отмечена хорошая переносимость ФХ детьми и подростками. Реакции со стороны суставов (артралгии, артропатии, артриты) не наблюдались при применении офлоксацина (в том числе и при повторных курсах), практически отсутствовали при применении ципрофлоксацина и в достаточно высоком проценте случаев отмечены в группе больных, получавших пефлоксацин (от 400 до 800 мг в сутки перорально в два приема). Прослеживается связь артропатий с отягощенным артрологическим и аллергологическим анамнезом, с возрастом (подростки), полом (чаще у девочек). У 4 пациентов пефлоксацин был отменен в связи с артропатиями. ФХ проявили достаточно высокий профилактический эффект у 55 пациентов с апластической анемией. На фоне назначения ФХ наблюдалось только 3 фебрильных эпизода без летальных исходов. И у этой группы пациентов пефлоксацин чаще других ФХ вызывал реакцию со стороны суставов: у 2 из 5 больных; ципрофлоксацин – у 4 из 38 детей; для офлоксацина (12 больных) случаев развития артропатий зарегистрировано не было. Наблюдение в течение более 9 лет за больными, получавшими ФХ, показало отсутствие каких-либо признаков нарушений со стороны суставов и костно-мышечной системы; ни у одного из более 200 пациентов не наблюдалось отклонений от нормы в скорости годового роста (при сравнении с контрольной группой, не получавших ФХ). Безопасность ФХ для тканей суставов подтверждена морфологическими и морфометрическими исследованиями,

проведенными у 21 больного муковисцидозом (11) и апластической анемией (10), длительно получавших ФХ, у которых смерть наступила вследствие основного заболевания (контрольную группу составили 10 здоровых детей, погибших от травмы). Не обнаружено изменений в различных участках суставного хряща и в структуре хондроцитов. Отмечено некоторое повышение количества хондроцитов нормальных размеров в сравнении с контрольной группой и реакция со стороны синовиальной оболочки в виде реактивного асептического синовита. Полученные данные, учитывая транзиторный характер артропатий, позволили автору [57] рассматривать реакции со стороны суставов при терапии ФХ у детей и подростков только как реактивный синовит, а хинолоновую артропатию – как самостоятельную клиническую форму артрита без повреждения костной ткани и ткани хряща, принципиально отличающуюся от характера поражения суставов в эксперименте у неполовозрелых животных. По мнению автора [57], ципрофлоксацин и офлоксацин могут быть рекомендованы для применения в комплексной терапии бактериальных инфекций у больных муковисцидозом и апластической анемией.

Безопасность и переносимость ФХ маленькими детьми и подростками с точки зрения реакций со стороны костно-мышечной системы изучены в многоцентровом сравнительном исследовании в 1998–2000 гг. [7]. Авторы обращают специальное внимание на расширение применения ФХ, в частности в США, у пациентов моложе 18 лет (несмотря на противопоказания). Это требует внимания к изучению переносимости ФХ детьми. В исследование было включено 276 детей в возрасте менее 2 лет и старше (70%) и подростки в начале пубертатного периода (29%), среди них: 90 больных муковисцидозом и 186 больных, у которых генетической патологии не обнаружено. Больные получали ципрофлоксацин (87%), офлоксацин (9%) и пефлоксацин (4%). При муковисцидозе ФХ применяли для лечения бронхолегочной инфекции (93%), с целью профилактики инфекции (4%) и для лечения синусита (2%). Из 186 больных без муковисцидоза ФХ применяли при бронхолегочной инфекции (22%), инфекциях мочевыводящих путей (18%), фебрильной нейтропении (13%), сепсисе (12%), сальмонеллезе или шигеллезе (12%), инфекциях уха, горла, носа (6%), костей и суставов (6%) и менингитах (5%). ФХ назначали только при осложненных формах заболеваний с тяжелым течением, в большинстве случаев при выделении лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей инфекции. Нежелательные реакции – транзитор-

ные, легкие или средней степени тяжести, характерные для ФХ, наблюдались у 52 больных, в том числе у 10 (3,8%) пациентов старше 6 лет (8 девочек) отмечены артралгии в области крупных суставов или миалгии. Реакции со стороны суставов и мышечные боли в основном проявлялись в течение первой недели применения ФХ или на второй неделе с момента начала лечения. Все суставные реакции были слабо или умеренно (7 пациентов) выражены. При терапии офлоксацином артралгии и артропатии не наблюдались; при применении ципрофлоксацина были отмечены у 8 (3,3%) из 240 больных, при лечении пефлоксацином – у 2 из 11 больных. Не отмечено связи возникновения артропатий с медицинским анамнезом или с применением курса ФХ в течение предыдущих пяти лет. Тендиниты не наблюдались. В контрольной группе 249 больных с аналогичной патологией получали для лечения бактериальной инфекции антибиотики (защищенные бета-лактамы, цефалоспорины, пенициллины, ванкомицин). Реакции со стороны суставов отмечены у одного больного с муковисцидозом (0,4%). Авторы пришли к следующим выводам: 1) низкий риск возникновения артропатий у детей и подростков при лечении ФХ, в отличие от высокого риска для экспериментальных животных с повреждением ткани хряща; 2) оценка касается только трех изученных ФХ (полученные данные не следует обобщать для всех ФХ); 3) необходимо применять ФХ у детей и подростков по строго ограниченному показанию (в соответствии с рекомендациями Американской академии педиатрии) и проводить дальнейшее изучение вопросов переносимости и безопасности этих препаратов у данного контингента больных, в частности у новорожденных и детей раннего возраста [7].

В другом исследовании на основании анализа данных от 11 клинических центров проведено сравнение частоты реакций со стороны суставов и сухожилий у детей и подростков, получавших ФХ, и в контрольной группе у пациентов, где в качестве антибактериальной терапии применялся азитромицин, для которого неизвестно отрицательное влияние на хрящ и сухожилия ни у человека, ни у животных. Отбор данных осуществлялся на основании заключений независимых экспертов. Частота нежелательных реакций со стороны суставов и сухожилий, достоверно связанная с применением препаратов, наблюдалась при применении ципрофлоксацина – у 37 (0,82%) из 4531 пациентов; офлоксацина – у 13 (0,82%) из 1593 пациентов; левофлоксацина – ни в одной случае (всего препарат применен у 16 пациентов); азитромицина – у 118 (0,78%) из 15073 больных. Таким образом, группа детей и подростков, по-

Таблица 5. Частота артропатий (артралгий) при лечении ФХ бактериальных инфекций у детей с различными заболеваниями

Авторы [ссылка]	ФХ	Число пациентов	Число артропатий; заболевание
Н.И. Капранов, Л.А. Шабалова [54]	ЦФЛ	139	0; МВ
С.Ю. Семькин [56]	ЦФЛ	78	0; МВ
С.С. Постников [57]	ЦФЛ	111	1 (<1%); МВ
	ЦФЛ	38	4 (10,5%); АА
	ОФЛ	31	0; МВ и АА
	ПФЛ	39	12 (30,7%); МВ
	ПФЛ	5	2 (40%); АА
V. Chisky, R. Hullmann [9]	ЦФЛ	634	8 (1,3%); МВ
A. Black, et al. [16]	ЦФЛ	205	5 (2,4%); МВ
R. Stahlmann, H. Lode [2]	ЦФЛ	1795	1,5%; МВ
E. Pertuiset, et al., цит. по R. Stahlmann, H. Lode [2]	ОФЛ	Всего 63	0; МВ
	ПФЛ		14%; МВ
M. Chalumeau, et al. [7]*	ОФЛ	25	0
	ЦФЛ	240	8 (3,3%)
	ПФЛ	11	2 (18,2%)
C.L. Yee, et al. [60]*	ЦФЛ	4531	37 (0,82%)
	ОФЛ	1593	13 (0,82%)

Примечание. ЦФЛ – ципрофлоксацин, ОФЛ – офлоксацин, ПФЛ – пefлоксацин; МВ – муковисцидоз, АА – апластическая анемия.

*Группы больных с различными заболеваниями: с МВ, без генетической патологии, с онкологическими заболеваниями, с острыми бактериальными инфекциями различной локализации.

лучавших ФХ, по частоте реакций со стороны суставов и сухожилий достоверно не отличалась от группы больных, пролеченных азитромицином. Подчеркивается низкий риск развития нежелательных реакций у детей и подростков со стороны суставов и сухожилий при терапии ФХ и одновременно необходимость дальнейшего изучения вопроса и критического подхода к применению этих высокоактивных препаратов у детей и подростков [60].

Частота реакций со стороны суставов у детей и подростков при терапии ФХ, по данным ряда публикаций, суммирована в табл. 5.

Проблемы, связанные с применением ФХ в акушерстве

Вопрос о возможности или об абсолютном запрете к применению ФХ при беременности возникает при жизнеугрожающих ситуациях и должен решаться с позиции польза/риск. С этой точки зрения важно учитывать как результаты доклинических токсикологических исследований, так и определенный накопленный клинический опыт. В отличие от педиатрической практики клинический опыт применения ФХ у беременных очень не велик. В инструкциях по применению все хинолоны, как фторированные, так и нефторированные, противопоказаны при беременности.

Все ФХ, примененные в педиатрической практике, изучались в эксперименте с точки зрения тератогенного действия и влияния на фертильность. Препараты проходят через плацентарный барьер. Ципрофлоксацин в опытах на крысах и мышках при применении в дозах, которые в 6 раз превышают терапевтические, не оказывал неблагоприятного влияния на плод, однако мог повышать частоту самопроизвольных выкидышей. В опытах на кроликах в дозе 100 мг/кг внутрь и 20 мг/кг внутривенно препарат не оказывал токсического действия на организм матери и эмбриона, не проявлял тератогенного действия. Офлоксацин в опытах на крысах и кроликах в очень высоких суточных дозах – 160, 360 и 810 мг/кг не проявлял тератогенного действия и не оказывал в дозе 360 мг/кг неблагоприятного влияния на плод на поздних стадиях беременности и, что важно, в дальнейшем на жизнеспособность помета. Только в дозах, в 50–100 раз (!) превышавших рекомендуемые для человека, препарат мог вызывать снижение массы тела плода у крыс и повышенную смертность плодов у кроликов; отмечались незначительные изменения костей скелета. Пefлоксацин в дозах до 400 мг/кг в сутки также не вызывал у крыс и кроликов нарушений внутриутробного развития плода, в том числе и при внутривенном введении. Только в более высоких дозах (до

1000 мг/кг) отмечалось уменьшение потребления корма самками, снижение массы тела и жизнеспособности плодов. Несмотря на то, что все три препарата не проявляют тератогенного действия, они по классификации FDA относятся к категории «С» в связи с артротоксичностью для рожденных, но неполовозрелых особей. На этом основании (потенциальный риск) ограничивается применение ФХ не только у детей, но и у беременных женщин, несмотря на то что на экспериментальных моделях у беременных особей этот эффект не наблюдался [24, 62]. Оценивая эти ограничения необходимо подчеркнуть, что нарушения развития и повреждения ткани хряща у неполовозрелых животных в опытах на щенках отмечаются только в строго определенный возрастной период. При применении препаратов у новорожденных щенков в течение первых двух недель жизни НФХ и ФХ не влияют отрицательно на развитие хрящевой ткани.

У человека адекватных строго контролируемых исследований по влиянию ФХ на беременность и плод не проводилось. Тем не менее в ряде наблюдений препараты применялись на различных сроках беременности по жизненным показаниям с целью антибактериальной терапии или изучалась их способность проникать через плацентарный барьер в случаях, когда беременность прерывалась по медицинским показаниям. Изучение фармакокинетики ФХ показывает, что после введения внутривенно 200 мг цiproфлоксацина с интервалом 12 ч беременным женщинам концентрация препарата в амниотической жидкости определялась стабильно на уровне 0,1 мг/л через 2 и 12 ч после очередной дозы препарата, за этот период концентрация в сыворотке снижалась с 0,3 до 0,01 мг/л [63]. После применения цiproфлоксацина внутрь по 750 мг каждые 12 ч концентрация в молоке кормящих грудью женщин через 2 ч после приема препарата составляла в среднем 3,8 мг/л, через 12 ч – 0,2 мг/л, в сыворотке определяли 2,1 и 0,1 мг/л соответственно. После приема пefлоксацина внутрь в дозе 400 мг в том же режиме концентрация в молоке через 2 ч после приема препарата составляла 3,54 мг/л, в сыворотке в это же время – 4,75 мг/л; через 24 ч после третьей дозы концентрация в молоке составляла 75–104% от сывороточной [63].

Цiproфлоксацин был применен для лечения инфекций мочевыводящих путей у 10 беременных женщин перорально в суточной дозе 1 г (в два приема) в течение 8 дней и норфлоксацин у 28 беременных в суточной дозе 800 мг также в течение 8 дней. Не отмечено повреждений у плода и нарушений развития у детей, родившихся от матерей, леченных ФХ [64].

В другом наблюдении цiproфлоксацин применяли у беременных для лечения брюшного тифа, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами *Salmonella typhi*. Семь женщин получали цiproфлоксацин в течение 4–5 дней внутривенно по 200 мг каждые 12 ч, затем по 500 мг два раза в день перорально в течение 2 нед. Родившиеся дети были без каких-либо нарушений развития или симптомов повреждения хрящей суставов. Проведены наблюдения за 130 случаями применения цiproфлоксацина у беременных в первом триместре. Нарушений развития костно-суставной системы у родившихся детей не наблюдали [65]. При лечении брюшного тифа у трех беременных по схеме, указанной выше, отклонений от нормы у родившихся детей не было [66]. Применение офлоксацина у беременных рассматривается в двух работах [67, 68]. Отклонений со стороны костно-суставной системы у новорожденных детей не отмечено, но указывается, что противопоказания к применению ФХ при беременности должны быть сохранены.

Заключение

Таким образом, к настоящему времени в педиатрической практике имеется опыт достаточно широкого применения для лечения тяжелых инфекций трех ФХ – цiproфлоксацина, офлоксацина и пefлоксацина. Получены данные о клинической эффективности и хорошей переносимости препаратов детьми и подростками. Наиболее важными являются доказательства отсутствия повреждения костно-суставной системы и тканей хряща по данным клиники, рентгеновских исследований, ядерно-магнитного резонанса, катамнеза (наблюдения более 9 лет) и по результатам сравнительных морфологических и морфометрических исследований. Реакции со стороны суставов при терапии монофторхинолонами тяжелых инфекций у детей рассматриваются как синовиты и синовииопатии без повреждения ткани хряща, протекающие транзиторно, не влияющие на развитие костно-суставной системы и в последующем на рост и развитие ребенка и подростка. Выделена группа риска с предрасположенностью к указанным реакциям (артрологические и аллергические реакции в анамнезе, преимущественно подростковый возраст). Отмечается хорошая переносимость ФХ детьми раннего возраста. Полученные в клинике результаты хорошо согласуются с точкой зрения о неадекватности моделей на щенках и грызунах для переноса экспериментальных данных в клинику; соответственно и неправомерность ограничения по этому показателю применения ФХ в педиатрии.

Детальное изучение механизма артротоксичности ФХ для неполовозрелых животных показывает

Таблица 6. Возможные показания к применению ФХ у детей разных возрастных групп

Авторы [ссылка]	Возможные показания к применению ФХ в педиатрии
Y. Aujard, D. Gendrel [36]	Бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом, в первую очередь вызванная <i>P. aeruginosa</i> ; шигеллез и сальмонеллез у новорожденных и детей с иммунодефицитом; полирезистентный брюшной тиф; осложненные ИМВП; остеомиелит, вызванный MRSA, <i>P. aeruginosa</i> ; менингит (вентрикулит), вызванный MRSA, <i>S.epidermidis</i> ; злокачественный отит (наружный, средний), вызванный <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ; назофарингеальное носительство <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>
U.B. Schaad [13]	Бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом, вызванная <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ; осложненные ИМВП, вызванные грамотрицательными бактериями; кишечные инфекции, вызванные полирезистентными <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>V. cholerae</i> ; хронический (>6 нед) средний отит, вызванный <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> ; бактериальный менингит, вызванный полирезистентными <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> ; бактериальная инфекция на фоне нейтропении у онкологических больных; назофарингеальное носительство <i>N. meningitidis</i> (профилактика менингита одной дозой)
Н.В. Белобородова, и соавт. [41]; Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова [43]	Сепсис (бактериальный); вторичный гнойный менингит, вентрикулит; госпитальная пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями; bronхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом; инфекция на фоне нейтропении при онкогематологических заболеваниях; хронический остеомиелит
L.A. Mandell, et al. [15]	Бронхолегочная инфекция у детей с муковисцидозом; инвазивные кишечные инфекции; осложненные ИМВП; хронические инфекции уха; инвазивные бактериальные инфекции, вызванные полирезистентными штаммами; фебрильные нейтропении

дозозависимый эффект и четкое влияние дефицита магния в диете животных на возникновение повреждений в структуре суставного хряща. ФХ образуют хелатные комплексы с ионами магния, исключая необходимый магний из процесса формирования нормальной ДНК хондроцитов. Связывание магния идет по карбоксильной группе молекулы хинолона (см. рисунок). Это объясняет артротоксичность в эксперименте как ФХ, так и НФХ. Для решения вопроса о возможной роли фтора в артротоксическом эффекте важны сравнительные наблюдения в эксперименте не только с моно-, но и с ди- и трифторхинолонами. В случае 6- или 8-фторхинолонов атом фтора прочно связан с хинолоновым циклом и не высвобождается в процессе метаболизма (метаболиты также являются 6- или 8-, или 6,8-фторпроизводными).

Наиболее уязвимым с точки зрения частоты возникновения реакций со стороны суставов у детей и подростков оказался монофторхинолон пefлоксацин, который и у половозрелых животных может оказывать артротоксическое действие, а в клинике,

кроме того, вызывал наибольшее число случаев тендинитов в сравнении с другими ФХ [2–6]. Можно предположить, что общая структура и физико-химические свойства молекулы этого ФХ в целом являются фактором, определяющим наибольшее сродство к формированию хелатных комплексов и, возможно, прямое токсическое действие на ткань хряща или на структуру пептидогликана в сухожилиях. С этих позиций (т. е. с точки зрения общих свойств молекулы) можно обсуждать и отсутствие артротоксичности у 6-нитрозамещенных хинолон-3-карбоновой кислоты (наименьшее сродство к формированию хелатных комплексов).

Оценивая возможности применения ФХ в педиатрии, исследователи подчеркивают важность дальнейших наблюдений за переносимостью препаратов детьми и подростками, включая данные катамнеза.

Два ФХ – ципрофлоксацин и офлоксацин можно рассматривать как наиболее изученные и предпочтительные препараты резерва для лечения тяжелых инфекций у детей и подростков при неэф-

Таблица 7. Применение ципрофлоксацина у детей и беременных для лечения и профилактики сибирской язвы и чумы [69–74]*

Инфекция, форма заболевания, условия возникновения	Контингент пациентов	Дозы, схемы назначения ЦФЛ
Сибирская язва: ингаляционная форма при ограниченном поступлении пораженных	Взрослые	Внутривенно 400 мг каждые 12 ч, при улучшении состояния внутрь 500 мг через 12 ч; до 60 сут.
	Дети Беременные	10–15 мг/кг каждые 12 ч. 400 мг каждые 12 ч
ингаляционная форма при массовом поступлении пораженных, лечение и профилактика	Взрослые	Перорально 500 мг каждые 12 ч; до 60 сут.
	Дети Беременные	Перорально 15 мг/кг два раза каждые 12 ч, но не более 1 г/сут. Перорально – 500 мг два раза в сутки
Чума: легочная форма, ограниченное поступление пораженных	Взрослые	Как альтернативный препарат внутривенно 400 мг каждые 12 ч.
	Дети	Как альтернативный препарат внутривенно 15 мг/кг каждые 12 ч.
легочная форма, массовое поступление пораженных, лечение и профилактика	Взрослые	Как препарат выбора перорально 500 мг каждые 12 ч.
	Дети Беременные	Перорально 15 мг/кг каждые 12 ч, но не более 1 г/сут. Перорально 500 мг каждые 12 ч

Примечание. * Возможно назначение офлоксацина, исходя из опыта его применения в педиатрии при бактериальных инфекциях. В задачу статьи не входит обсуждение проблемы терапии опасных инфекций, поэтому применение других антибактериальных препаратов, их дозы и схемы терапии в таблице не приводятся.

фективности стандартных схем антибактериальной терапии. В перспективе с этой точки зрения заслуживает внимания и изучения левофлоксацина как одна из составляющих офлоксацина. Однако следует понимать, что расширение использования ФХ в педиатрии (так же как и необоснованное их применение в клинике у взрослых больных) приведет к повышению частоты выделения резистентных к ФХ штаммов и снижению эффективности препаратов, которые являются важными резервными средствами для лечения тяжелых инфекций.

Возможные показания к применению ФХ у детей и подростков рассматриваются в табл. 6. При этом можно выделить три принципиальных положения, которые поддерживаются большинством авторов: 1) обосновано лечение стойкого сальмонеллезного бактерионосительства при выделении полирезистентных штаммов; 2) спорным является целесообразность применения ФХ при менингококковом носительстве; 3) никогда не использовать широко ФХ в рутинной терапии, если имеются другие безопасные и эффективные препараты.

Вопрос о применении ФХ при беременности требует дальнейшего подробного изучения. Учитывая большое число разработанных высокоэффективных антибактериальных препаратов, в первую очередь, группу защищенных бета-лактамов, безус-

ловно, следует максимально ограничивать применение ФХ в акушерстве. В каждом конкретном случае должно быть решение с позиций польза/риск при условии отсутствия эффекта от применения разрешенных при беременности препаратов.

Имеющиеся клинические данные показывают отсутствие отрицательного влияния на плод при применении беременными в терапевтических дозах ципрофлоксацина, офлоксацина или норфлоксацина. В связи с этим, если женщина по тем или иным причинам применила препараты этой группы во время беременности без рекомендаций врача, не следует категорически решать вопрос о необходимости прерывания беременности (учитывать примененные дозы, длительность курса, сроки беременности).

Обсуждаемые в данной работе вопросы объединяет проблема терапии особо опасных инфекций. Два ФХ – ципрофлоксацин и офлоксацин включены как препараты первого ряда или как альтернативные средства для лечения/профилактики сибирской язвы и чумы, в том числе и для применения у детей и беременных (табл. 7) [69–74]. В официальных рекомендациях Администрации по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA) уже в 1998–1999 гг. четко определены дозы и длительность курсов (до 60 дней при сибир-

ской язве) применения этих ФХ у детей и беременных [70]. Применение антибактериальных препаратов, в том числе ФХ, в терапии высококонтагиозных опасных инфекций подробно рассмотрено в обзорных работах [69, 71–74].

На основании изложенного представляются крайне необходимыми специальные методические

рекомендации (в дополнение к инструкциям по применению), обосновывающие и определяющие не только возможные показания, но и строго определенные условия применения ФХ (ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина) в педиатрии и акушерстве.

Литература

- Hooper D.S., Wolfson J.S. Adverse effects of quinolones. In: Hooper D.S., Wolfson J.S., editors. *Quinolone Antimicrobial Agents*. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology; 1993. p. 489-512.
- Stahlmann R., Lode H. Safety overview: toxicity, adverse effects, and drug interactions. In: Andriole V.T., editor. *The Quinolones*. 2nd ed. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press; 1998. p. 370-416.
- Ball P., Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics: past, present and future. *Drug Saf* 1995; 13:343-58.
- Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов: редкие и очень редкие нежелательные явления. *Инфекции и антимикробная терапия* 2001; 3(1):4-13.
- Lipsky A., Baker C. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999; 28:352-64.
- Zhanel G.G., Ennis K., Vercaigne L., et al. A critical review of the fluoroquinolones. *Drugs* 2002; 62:13-59.
- Chalumeau M., Tonnelier S., d'Athis P., et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics* 2003; 111:714-9.
- Adam D. Use of quinolone in pediatric patients. *Rev Infect Dis* 1989; 11:1113-6.
- Chisky V., Hullmann R. How safe is ciprofloxacin in pediatrics? Worldwide clinical experience based on compassionate use. *Advances Antimicrob Antineopl Chemother* 1992; 11:277-88.
- Dagan R. Fluoroquinolones in pediatrics. *Drugs* 1995; 49:492-6.
- Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Фторхинолоны в педиатрии – за и против. *Педиатрия* 1996; (2):76-84.
- Wilson A.P., Gruneberg R.N. Ciprofloxacin: 10 years of clinical experience. Safety and paediatric use. Oxford: Maxim Medical; 1997. p. 187-202.
- Schaad U.B. Use of the quinolones in pediatrics. In: Andriole V.T., editor. *The Quinolones*. 2nd ed. New York: Academic Press; 1998. p. 351-367.
- Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата; 1999. 351 с.
- Mandell L.A., Peterson L.R., Wise R., et al. The battle against emerging antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children? *Clin Infect Dis* 2002; 35:721-7.
- Black A., Redmond A.O., Steen H.J., Oborska I.T. Tolerance and safety of ciprofloxacin in pediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(Suppl F):25-9.
- Schaad U.B. Toxicity of quinolones in paediatric patients. *Advances Antimicrob Antineopl Chemother* 1992; 11:259-68.
- Stahlmann R., Forster C., Vansickle D.V. Quinolones in children - Are concerns over arthropathy justified? *Drug Saf* 1993; 9:397-403.
- Grenier B. Evolution de la toxite des quinolones en pediatrie. In: Aujard Y., Gendrel D., editors. *Les quinolones en pediatrie*. Paris: Flammarion; 1994. p. 118-24.
- Camp K.A., Miyagi S.L., Schroder D.J. Potential quinolone induced cartilage toxicity in children. *Ann Pharmacother* 1994; 28:336-8.
- Падейская Е.Н. Артротоксичность хинолонов и фторхинолонов в эксперименте: характер поражений и возможный механизм действия. *Антибиотики и химиотерапия* 2000; 45(8):36-41.
- Ingham B., Brentnall D.W., Dale E.A., McFadzean J.A. Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acids. *Toxicol Lett* 1977; 1:21-6.
- Tatsumi H., Senda H., Yatera S., Takemoto Y., Yamayoshi M., Ohnishi K. Toxicological studies on pipemidic acid. V. Effect on diarthroidal joints of experimental animals. *Toxicol Sci* 1978; 3:357-67.
- Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. Серия USP DI. Русское издание. М.: РЦ «Фармединфо»; 1998. с. 344-47.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. Москва; 2002.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшева Л.П. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Москва; 2000.
- Balley R.R., Natale R., Linton A.L. Nalidixic acid arthralgia (letter). *Can Med Assoc J* 1972; 107:604-7.
- Schaad U.B., Wedgwood-Krucko J. Nalidixic acid in children: retrospective matched controlled study for cartilage toxicity. *Infection* 1987; 15:165-8.
- Job-Deslandre C. Toxicite articulaire des quinolones. In: Aujard Y., Gendrel D., editors. *Les quinolones en pediatrie*. Paris: Flammarion; 1994. p. 61-4.
- Левшин И.Б. Новые направления в поиске антимикробных средств в ряду производных тиазолидин-4-она и 4-хинолон-3-карбоновой кислоты. Дис. ... Москва; 1992.

31. Schaad U.B., Wedgwood J., Kraemer R. Efficacy and safety of ciprofloxacin in pediatric patients with cystic fibrosis. Proceedings of the 2nd International Symposium on new Quinolones; Geneva, Switzerland; 1988 August 25-27. p. 139.
32. Rubio T.T. Ciprofloxacin in children with cystic fibrosis. Clinical and laboratory experience. Ibid.; p.140.
33. Dagan R, Schlaeffer F. Parenteral fluoroquinolones (FQ) in children with life-threatening infections not responding to other antibiotics. Ibid.; p.136.
34. Fujii R. The use of norfloxacin in children in Japan. The use of new quinolones in pediatric medicine. Advances Antimicrob Antineopl Chemother 1992; 11:219-232.
35. Буданов С.В. Норфлоксацин в педиатрической практике. Антибиотики и химиотерапия 1999; 44(6):3-5.
36. Aujard Y., Gendrel D. Les quinolones en pediatrie. Paris: Flammarion; 1994. p. 124.
37. Cohen R., Danan C., Aupiais C., et al. Fluoroquinolones et meningites. In: Aujard Y., Gendrel D. Les quinolones en pediatrie. Paris: Flammarion; 1994. p. 105-110.
38. Isaacs D., Slack V.P., Wilkinson A.B., Westwood A.W. Successful treatment of pseudomonas ventriculitis with ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1986; 17:518-35.
39. Bannon M.J., Stutchfield P.R., Weiding A.M., Damijanovic V. Ciprofloxacin in neonatal *Enterobacter cloacae* septicaemia. Arch Dis Child 1989; 64:1388-91.
40. Barbotin-Larrieu F., Daoud P., Raymond J. Association ciprofloxacin-aminosides dans le traitement des pneumopathies nosocomiales en reanimation neonatale et pediatrique. In: Aujard Y., Gendrel D., editors. Les quinolones en pediatrie. Paris: Flammarion; 1994. p. 77-82.
41. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Ципрофлоксацин в терапии тяжелых инфекций у детей. В кн.: Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. и соавт. Применение ципрофлоксацина у детей при лечении тяжелых инфекций. Москва: Универсум Паблишинг; 1999. с. 4-33.
42. Чернышова Т.С., Карасева О.В., Иванова Т.Ф., Басенцян Ю.Г., Исхаков О.С. Применение ципрофлоксацина у детей по жизненным показаниям. М.: Универсум Паблишинг; 1999. с. 34-35.
43. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. М.: Издатель Мокеев; 2001. 369 с.
44. Фокичева Н.Н., Пискунова М.А., Гаврилов А.А., Квасова Н.С., Артемьева Н.А., Цепкова Л.О. Опыт применения фторхинолонов у детей раннего возраста. Клин микробиол антимикроб химиотер 2000; 2(Прил. 1):43-4.
45. Cheesbrough J.S., Ilunga Mwema F., Green S.D.R., Tillotson G.S. Quinolones in children with invasive salmonellosis. Lancet 1991; 338:127.
46. Fortuna L.S., Bravo L.C. Use of ciprofloxacin among philippine infants and children: experience at the university of Philippines-Philippine general hospital, June-October 1995. Proceedings of the 7th International Congress for Infectious Diseases; 1996 June 10-13; Hong Kong, China. Abstract 70015.
47. Green S.D., Ilunga Mwema F., Numidi A., et al. An open study of ciprofloxacin for treatment of proven or suspected extraintestinal salmonellosis in African children. Advances Antimicrob Antineopl Chemother 1992; 11:157-66.
48. Hassan M. Multiple resistance *Salmonella typhi* in children. Proceedings of the 5th International Symposium on New Quinolones; 1994 Aug 25-27; Singapore. Abstract 98.
49. Goshen S., Ophir D., Raas-Rotschild A., et al. Ciprofloxacin for chronic suppurative otitis media does not impair normal growth of children. Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy; 1993 June 27-July 2; Stockholm, Sweden. Abstract 1407.
50. Lang R., Goshen S., Raas-Rotschild A., et al. Treatment of pediatric chronic suppurative otitis media by oral ciprofloxacin; a clinic and non-toxic therapeutic modality. Proceedings of the 5th International Symposium on New Quinolones; 1994 Aug 25-27; Singapore. Abstract 99.
51. Мохов О.И., Кравцова Д.А. Безопасность применения препарата ципрофлоксацин у детей. Результаты международных клинических исследований. В кн.: Применение ципрофлоксацина у детей при лечении тяжелых инфекций. М.: Универсум Паблишинг; 1999. с. 63-77.
52. Смирнова Е.Ю., Сахнин В.И., Татаринцев П.А. Опыт применения ципрофлоксацина у детей, больных муковисцидозом. Антибиотики и химиотерапия 1993; 38(2-3):42-44.
53. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю. и соавт. Применение ципрофлоксацина у больных муковисцидозом детей. Антибиотики и химиотерапия 1997; 42(6):39-41.
54. Капранов Н.И., Шабалова Л.А. Рациональная антибиотикотерапия и роль ципрофлоксацина в лечении бронхолегочной инфекции у детей с муковисцидозом. В кн.: Применение ципрофлоксацина у детей при лечении тяжелых инфекций. М.: Универсум Паблишинг; 1999. с. 36-62.
55. Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и соавт. Антибиотикотерапия при муковисцидозе у детей. Антибиотики и химиотерапия 2001; 46(2):26-31.
56. Семькин С.Ю. Эффективность и безопасность применения ципрофлоксацина при лечении обострений легочного процесса у детей с муковисцидозом. Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2002. 140 с.
57. Постников С.С. Сравнительная эффективность и безопасность монофторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) в проблеме лечения и профилактики жизнеугрожающих инфекций у детей, больных муковисцидозом и апластической анемией. Дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2003. 194 с.
58. Agaoglu L., Anak S., Devercioglu O. The use of ciprofloxacin in pediatric haematology/oncology. Final Program and Abstracts of the 19th International Congress of Chemotherapy; 1995 July 16-21; Montreal, Canada. Abstract 1093.
59. Скоробогатова Е.В., Потапова Ю.Е., Тимонова Л.А., Морозова А.Н., Масчан А.А. Эффективность ципрофлоксацина в режимах деконтаминации при транс-

- плантации костного мозга детей. Материалы III Российского национального конгресса «Человек и лекарство»; Москва, 1996. Тезисы: 207.
60. Yee C.L., Duffy C., Gerbino P.G., Stryker S., Noel G.J. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:525-9.
61. Saez-Llorens X., Feris J.M., Klugman K.P., et al. Use of a quinolone in children with bacterial meningitis (BM). A comparative study of trovafloxacin and ceftriaxon ± vancomycin. *Proceedings of the 40th ICAAC*; 2000 Sep 17-20; Toronto, Canada. Abstract 828.
62. Schluter G. Ciprofloxacin: toxicological evaluation of additional safety data. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 5A):37-9.
63. Giamarellou H., Kolokythas E., Petrikos G., Gazis J., Aravantinos D., Sfrikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 5A):49S-51S.
64. Bercovith M., Pastuszak A., Gasarian M., Lewis M., Koren G. Safety of new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:535-8.
65. Koul P.A., Wani J.L., Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet* 1995; 346:307-8.
66. Leung D., Venkatesan P., Boswell T., Innes J.A., Wood M.J. Treatment of typhoid in pregnancy. *Lancet* 1995; 346:648-9.
67. Jungst G., Mohr R. Overview of post marketing experience with ofloxacin in Germany. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl C):167-75.
68. Wilton L.V., Pears G.L., Mann R.D. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin, and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Pharmacol* 1996; 41:277-84.
69. Center for Disease Control and Prevention. Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management – United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48:69-74.
70. Approval of Cipro[®] for use after exposure to international anthrax. FDA Talk Paper 2000; TOO-37 August 31.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of anthrax associated with intention exposure and interim public health guidelines, October 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50(42):889-97.
72. Center for Disease Control and Prevention. Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. *JAMA* 2001; 286:2392-6.
73. Рубинштейн Э. Биотерроризм: значение антимикробных препаратов. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 4(3): 290-300.
74. Белобородов В.Б. Биотерроризм. Диагностика и лечение сибирской язвы. *Инфекции и антимикробная терапия* 2001; 3(6):164-8.

УДК 615.282.03-085

Рекомендации IDSA по ведению пациентов с кандидозом и клиническое применение каспофунгина

Н.Н. Климко

НИИ медицинской микологии, Санкт-Петербург, Россия

Comments on IDSA Guidelines for the Management of Patients with Candidiasis. Focus on Clinical Use of Caspofungin

N.N. Klimko

Research Institute of Medical Mycology, Saint-Petersburg, Russia

Инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, с каждым годом становятся все более важной клинической проблемой. Распространенность различных клинических вариантов кандидоза растет, летальность при данном типе инфекции неприемлемо велика, а спектр возбудителей нередко представлен не-*albicans* штаммами, для которых характерна резистентность к антимикотикам и, как следствие, высокий риск неэффективности лечения. К сожалению, в России до настоящего времени не было опубликовано официальных рекомендаций по лечению кандидоза. Весной 2004 г. в журнале «Clinical Infectious Diseases» вышла в свет очередная версия рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA), которые были посвящены диагностике и лечению различных клинических форм кандидоза [1]. Данная версия является обновленным вариантом рекомендаций 2000 г. Практически сразу после ее выхода в журнале «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» была опубликована адаптированная для российских врачей версия этих материалов [2].

Клинические рекомендации, независимо от тематики, нуждаются в постоянном обновлении. Если речь идет об инфекционных болезнях, то основными факторами, обуславливающими необходимость создания таких обновленных вариантов, являются изменение эпидемиологии возбудителей, их чувствительности к применяемым препаратам, а также появление на фармацевтическом рынке и в арсенале практических врачей новых антимикроб-

ных средств. Говоря о новых антимикотиках, хотелось бы отметить, что целью их создания является не только получение препарата с высокой клинической эффективностью в отношении основных вариантов грибковых инфекций и прежде всего инвазивных микозов, но и хороший или максимально приемлемый профиль переносимости и безопасности нового средства.

Наиболее значимыми из новых противогрибковых препаратов являются каспофунгин, вориконазол, форма итраконазола для парентерального применения и липосомальный амфотерицин В. Количество опубликованных доказательных данных, а именно результатов клинических исследований у больных с инвазивным кандидозом, для итраконазола и вориконазола пока недостаточно, чтобы однозначно рекомендовать их для применения у данной категории пациентов. Кроме того, форма итраконазола для внутривенного введения в России пока официально не зарегистрирована. Липосомальный амфотерицин В является хорошо изученным препаратом, однако, несмотря на улучшенный профиль переносимости, его применение у пациентов с выраженными нарушениями функции почек и печени может быть потенциально опасным. Кроме того, существенным фактором, лимитирующим практическое применение липосомального амфотерицина В, является его высокая стоимость.

На сегодняшний день одним из наиболее важных препаратов с клинической точки зрения является каспофунгин. Являясь первым представителем нового класса эхинокандинов, он уже более года су-

ществуем на российском фармацевтическом рынке. В первом номере журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» за 2003 г. в рубрике «Коротко о новом» уже была посвященная данному препарату публикация [3].

Особенность фармакокинетики, обусловленная уникальным механизмом действия, хорошая переносимость и доказанная в клинических испытаниях высокая эффективность позволяют говорить о каспофунгине как о клинически значимом антимикотике для лечения различных грибковых инфекций вообще и кандидоза в частности, включая как поверхностные, так и инвазивные его формы.

В рекомендациях IDSA каспофунгину уделено особое внимание как препарату с широким спектром официальных показаний, которые в настоящее время включают:

- 1) инвазивный кандидоз у пациентов с нейтропенией или без нее;
- 2) кандидоз пищевода;
- 3) орофарингеальный кандидоз;
- 4) инвазивный аспергиллез при неэффективности или непереносимости других антимикотиков.

Следует отметить, что в настоящее время в России проходит регистрацию показание «эмпирическая терапия при подозрении на грибковую инфекцию у пациентов с фебрильной нейтропенией», которое уже зарегистрировано в Европейском Союзе.

В рекомендациях IDSA приведены доказательные данные, подтверждающие целесообразность применения каспофунгина при кандидемии и острым диссеминированном кандидозе у взрослых пациентов. В большом рандомизированном клиническом исследовании каспофунгин (70 мг в качестве нагрузочной дозы, затем 50 мг в сутки) продемонстрировал одинаковую с обычным амфотерицином В (0,6–1,0 мг/кг в сутки) эффективность при инвазивном кандидозе. При этом каспофунгин лучше переносился и сопровождался более быстрым клиническим ответом [4]. Применение каспофунгина особенно показано, если возбудителем являются *C. krusei* или *C. glabrata*, для которых характерна высокая частота резистентности к полиенам и азолам, а также при клинической неэффективности флуконазола или амфотерицина В, которая отмечается при использовании этих препаратов более чем у трети больных [1]. Назначение каспофунгина может быть эффективно при инвазивном кандидозе у больных с катетерами, шунтами, протезами и т.д., поскольку этот препарат проникает через биопленку эффективнее азолов и амфотерицина В [5]. Наконец, каспофунгин может быть препаратом выбора у больных, вынужденных получать взаимодействия с изоферментами цитохрома Р-450 медика-

менты (например, рифампицин, фенитоин, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов, антиретровирусные средства, циклоспорин, сиролimus, такролимус, варфарин, омепразол и пр.), поскольку у кандидов, в отличие от азолов, реже возникают клинически значимые лекарственные взаимодействия [6].

Как при орофарингеальном кандидозе, так и при кандидозе пищевода каспофунгин показал эффективность и переносимость, которые были сопоставимы с таковыми флуконазола [7], включая хороший ответ при эпизодах кандидоза пищевода, не отвечающих на терапию флуконазолом [8]. В клинической практике каспофунгин, вероятно, следует использовать при рецидивирующих или рефрактерных к стандартной терапии (флуконазолом) формах кандидоза полости рта и пищевода.

Говоря о перспективах применения каспофунгина следует прежде всего отметить возможность его применения для эмпирической терапии нейтропенической лихорадки. Эффективность каспофунгина при данном показании была отмечена в нескольких клинических исследованиях. Например, в большом рандомизированном многоцентровом исследовании установили, что каспофунгин по крайней мере не уступает липосомальному амфотерицину В по эффективности (отсутствие лихорадки в течение 24 ч, 48 ч и 7 дней после окончания терапии). При этом применение каспофунгина достоверно реже по сравнению с липосомальным амфотерицином В сопровождалось нефротоксичностью, инфузионными реакциями и связанной с токсичностью отменой препарата [9].

Изучается возможность профилактического применения каспофунгина у больных с высоким риском развития инвазивных микозов. В открытом рандомизированном проспективном исследовании каспофунгин продемонстрировал сопоставимую с внутривенным итраконазолом эффективность, определяемую по частоте развития инвазивных микозов, лихорадки неясного генеза и грибковой пневмонии, а также общей летальности, при профилактическом применении у пациентов с острым миелодиспластическим синдромом [10].

Появились данные об эффективности каспофунгина при отдельных вариантах инвазивного кандидоза, например, хронического диссеминированного (гепатолиенального) кандидоза [11].

Использование каспофунгина у детей на сегодняшний день до конца не изучено, хотя имеются данные, свидетельствующие об его клинической эффективности и безопасности у данной категории пациентов, в частности при персистирующей кан-

дидемии, кандидозной пневмонии, рефрактерных инвазивных микозах. Есть сообщения об успешном клиническом применении каспофунгина у детей при кандидозном эндокардите, хроническом диссеминированном кандидозе, тяжелом кандидозе брюшной полости, кандидозном холангите.

Таким образом, каспофунгин является клинически важным препаратом для лечения инфекций, вызванных *Candida* spp. Существует возможность расширения спектра показаний для применения каспофунгина, например, эмпирическая терапия нейтропнической лихорадки, профилактическое при-

менение при высоком риске инвазивных микозов, а также некоторые варианты кандидоза у различных категорий больных. Кроме того, необходимы дальнейшие клинические исследования каспофунгина в педиатрической практике в связи с имеющимися данными об его эффективности и безопасности у детей и новорожденных. Отдельное внимание следует уделить изучению возможности применения каспофунгина в комбинации с другими антимикотиками (например, флуконазолом, вориконазолом, амфотерицином В), особенно при лечении тяжело и/или рефрактерного инвазивного кандидоза.

Литература

1. Pappas P., Rex J., Sobel J., et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89.
2. Веселов А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA. Клинический Микробиол Антимикроб Химиотер 2004; 6:168-85.
3. Каспофунгин – первый противогрибковый препарат из группы эхинокандинов. Клинический Микробиол Антимикроб Химиотер 2003; 5:32-4.
4. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein R., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347:2020-9.
5. Kojic E.M., Darouiche R.O. Candida infection of medical devices. Clin Microbiol Rev 2004; 17:255-67.
6. Ullmann A.J. Review of the safety, tolerability, and drug interaction of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. Curr Med Res Opin 2003; 19:263-71.
7. Arathoon E.G., Gotuzzo E., Noriega L.M., et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:451-7.
8. Kartsonis N., DiNubile M.J., Bartizal K., et al. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. J Acq Immune Defic Syndrome Hum Retrovirol 2002; 31:183-7.
9. De Pauw B., Sable C., Walsh T., et al. Impact of resolution of fever on the overall composite endpoint in a phase III study of caspofungin vs. liposomal amphotericin B as empirical therapy for neutropenic patients with persistent fever. Proceedings of 14th ECCMID; Prague, 2004. Abstr. 0423.
10. Mattiuzzi G.N., Kantarjian H., Alvarado G., et al. Intravenous itraconazole vs. caspofungin prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. Proceedings of 43rd ICAAC, Chicago, 2003. Abstr. M-984.
11. Sora F., Chiusolo P., Piccirillo N. et al. Successful treatment with caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B. Clin Infect Dis 2002; 35:1135-6.

Список конференций

<p>31 марта – 3 апреля 2005</p> <p>Clinical Infectious Disease 2005: 8th Annual Management Review for the Practicing Physician Орландо, США</p> <p>Контактная информация: Valencia D. Тел: +1 201 342 5300 Факс: +1 201 342 7555 E-mail: dvalencia@cbcbiomed.com Сайт: www.cbcbiomed.com</p>	<p>2–5 апреля 2005</p> <p>15th Congress of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2005) Копенгаген, Дания</p> <p>Контактная информация: Eur. Soc. of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, HQ Basel Clarastrasse 57, PO Box 6 CH-4005 Basel Switzerland Тел: +41 61 686 77 99 Факс: +41 061 686 77 98 E-mail: info@escmid.org Сайт: http://www.escmid.org/</p>	<p>2–7 апреля 2005</p> <p>Tuberculosis: Integrating Host and Pathogen Biology Уистлер, Канада</p> <p>Контактная информация: Тел: +1 800 253 0685 / 970 262 1230 Факс: +1 970 262 1525 E-mail: info@keystonesymposia.org Сайт: www.keystonesymposia.org/Meetings</p>
<p>23–26 апреля 2005</p> <p>HIV International Symposium Кливленд, США</p> <p>Контактная информация: The Cleveland Clinic Educational Foundation, P.O. Box 931653, Cleveland, Ohio 44193-1082 Тел: +1 800 762 8173 / 216 444 5696 Факс: +1 216 445 1642</p>	<p>27–29 апреля 2005</p> <p>5th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR 2005) Сеул, Корея</p> <p>Контактная информация: Chung S. Asian-Pacific Research Foundation for Infectious Diseases (ARFID) 50 ILwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710 Korea Тел: +82 2 3410 0327 Факс: +82 2 3410 0023 E-mail : isaar@ansorp.org Сайт: http://www.isaar.org/</p>	<p>27–30 апреля 2005</p> <p>8th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology (ESCV) Женева, Швейцария</p> <p>Контактная информация: Wunderli W. University Hospital of Geneva, Central Laboratory of Virology Тел: +41 22 372 40 86 E-mail: werner.wunderli@hcuge.ch Сайт: www.escv.org</p>
<p>28–30 апреля 2005</p> <p>6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy Квебек, Канада</p> <p>Контактная информация: Тел: +31 30 230 7140 Факс: +31 30 230 7148 E-mail: info@virology-education.com Сайт: www.virology-education.com/index2.html</p>	<p>18–20 мая 2005</p> <p>23rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Валенсия, Испания</p> <p>Контактная информация: ESPID 2004, 17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, CH-1211 Geneva 1, Switzerland Тел: +41 22 908 0488 Факс: +41 22 732 2850 E-mail: espid@triangle3.com Сайт: http://www.kenes.com/espid/</p>	<p>24–26 мая 2005</p> <p>Международная конференция МАКМАХ/ESMID «Современная антимикробная терапия» Москва, Россия</p> <p>Контактная информация: Иванова Е.А. Тел: (0812) 61 13 01, 61 13 27 Факс: (0812) 61 12 94 E-mail: ivanova@antibiotic.ru Сайт: http://www.antibiotic.ru</p>

<p>4–6 июня 2005</p> <p>24th Congress of the International Society of Chemotherapy (ICC) Манила, Филиппины</p> <p>Контактная информация: P.O. Box 302, NL-1000 AH Amsterdam, Netherlands Тел: +31 020 504 02 00 Факс: +31 020 504 02 25 E-mail: congreg@congreg.nl Сайт: http://www.ischemo.org/conferences.asp</p>	<p>18–21 июня 2005</p> <p>4th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases Логроно, Испания</p> <p>Контактная информация: Тел: +34 941 202 664 Факс: +34 941 214 377 E-mail: cr@rickettsia.net Сайт: www.rickettsia.net</p>	<p>18–22 июня 2005</p> <p>American Society for Virology 24th Annual Scientific Meeting (ASV) Пенн, США</p> <p>Контактная информация: Grossberg S.E. Тел: +1 414 456 8104 Факс: +1 414 456 6566 E-mail: ASV@mcw.edu Сайт: http://www.mcw.edu/asv/meetings.html</p>
<p>23–27 июля 2005</p> <p>Pseudomonas 2005 Марсель, Франция</p> <p>Контактная информация: Filloux A. CNRS-IBSM-LISM Chemin Joseph Aiguier 31, Marseille cedex 20 13402 France Тел: +33 49 116 4127 Факс: +33 49 171 2124 E-mail: mailto:filloux@ibsm.cnrs-mrs.fr Сайт: http://www.fems-microbiology.org/fems/events/design/events.htm</p>	<p>23–28 июля 2005</p> <p>IUMS 2005: Joint meeting of the International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, International Congress of Virology, International Congress of Mycology Сан-Франциско, США</p> <p>Контактная информация: Mackenzie J. Тел: +61 7 3365 6265 Факс: +61 7 3365 4648 E-mail: jmac@biosci.uq.edu.au Сайт: http://www.iums2005.org</p>	<p>28–31 августа 2005</p> <p>2nd International ASM-FEMS Conference on Enterococci Хельсингор, Дания</p> <p>Контактная информация: American Society for Microbiology Тел: +1 202 942 9261 Факс: +1 202 942 9340 Сайт: www.asm.org/Meetings/index.asp?bid=27676</p>
<p>1–4 сентября 2005</p> <p>4th World Congress of the World Society for Paediatric Infectious Diseases (WSPID) Варшава, Польша</p> <p>Контактная информация: 17, rue du Cendrier, PO Box 1726, CH-1211 Geneva 1, Switzerland Тел: +41022 908 04 88 Факс: +41022 732 28 50 E-mail: wspid2005@kenes.com Сайт: http://www.kenes.com/wspid2005</p>	<p>4–8 сентября 2005</p> <p>CHRO 2005: 13th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms Золотой Берег, Австралия</p> <p>Контактная информация: Korolik V. Institute of Glycomics, Microbial Glycobiology, Griffith University, Gold Coast PMB 50, Gold Coast Mail Centre, QLD, Australia Тел: +61 7 5552 8321 Факс: +61 7 5552 8908 E-mail: v.korolik@griffith.edu.au Сайт: http://www.chro2005.com/</p>	<p>11–15 сентября 2005</p> <p>XVI Congress for Tropical Medicine & Malaria Марсель, Франция</p> <p>Контактная информация: 209, rue de l'Universite 75007 Paris, France Тел: +33 1 53 85 00 20 Факс: +33 1 53 85 00 39 E-mail: alexandra@albine-conseil.fr Сайт: http://www.iftmpharo2005.org/</p>

21–24 сентября 2005	13–15 октября 2005	23–26 октября 2005
<p>45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Новый Орлеан, США</p> <p>Контактная информация: 1752 N Street, NW, Washington, DC, 20036-2804 USA Факс: +1 202 942 9340 E-mail: icaac@asmusa.org Сайт: http://www.icaac.org/45icaac.asp</p>	<p>Appropriate Use of Antimicrobials in Hospitals and in the Community: Why and How <i>Disease Management Series Meeting</i> Блед, Словения</p> <p>Контактная информация: Bojana Beovic Slovenian Society of Chemotherapy, Department of Infectious Diseases Тел: +386 1 522 2110 Факс: +386 1 522 2456 E-mail: bojana.beovic@mf.uni-lj.si Сайт: www.albatros-bled.com/dms-2005</p>	<p>2nd Trends in Medical Mycology Берлин, Германия</p> <p>Контактная информация: Тел: +31 73 690 1415 Факс: +31 73 690 1417 E-mail: info@congresscare.com Сайт: www.timm2005.org</p>

Перечень статей, опубликованных в 6-м томе 2004 г.

От редакции

Изменения в таксономии и номенклатуре бактерий – 1, 4

Кузнецова С.М., Сазыкин Ю.О. – К 80-летию со дня рождения С.М. Навашина – 3, 214

Болезни и возбудители

Антипин А.Н., Арсенин С.Л., Мельченко Д.С., Прилуцкая М.А., Белобородов В.Б. – Клинические особенности и характер течения пневмоний, вызванных *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) у пациентов без ВИЧ-инфекции – 3, 243

Визель А.А., Гурьлѳова М.Э., Визель Е.А. – Проблема лечения саркоидоза: повод для дискуссии и проведения контролируемых исследований – 3, 232

Карамова А.Э., Поляков А.В., Хамаганова И.В. – Значение *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium* как возбудителей воспалительных заболеваний урогенитального тракта – 4, 365

Синопальников А.И., Воробьев А.В. – Тяжелый острый респираторный синдром: новые фрагменты головоломки – 2, 108

Смирнов И.В. – Возбудитель иерсиниоза и близкие к нему микроорганизмы – 1, 10

Тюрин В.П., Тихонов Ю.Г. – Современные взгляды на лечение энтерококкового эндокардита – 4, 360

Антимикробные препараты

Джекобс М. – Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров – 1, 22

Новые подходы к лечению тяжелых бактериальных инфекций: цефепим в педиатрической практике – 4, 371

Ламберт П.А., Конвей Б.Р. – Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и РоцефинаТ – 3, 260

Падейская Е.Н. – Хинолоны в педиатрической практике и при беременности. Обоснованность их применения – 4, 377

Страчунский Л.С., Мяжков А.Е. – Постоянная инфузия β -лактамов как альтернатива традиционным методам введения – 1, 32

Антибиотикорезистентность

Фирсов А.А., Востров С.Н., Лубенко И.Ю., Портной Ю.А. – Предотвращение селекции резистентных стафилококков в динамической системе *in vitro*, моделирующей фармакокинетику фторхинолонов – 3, 252

Шутицына Е.В., Савичева А.М., Хуснутдинова Т.А., Шалено К.В., Мисюрин О.Ю., Говорун В.М., Домейка М. – Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам *in vitro*: методологические аспекты и клиническое значение – 1, 54

Вопросы терапии

Аверченков В.М., Палагин И.С. – Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения – 3, 273

Козлов С.Н., Рачина С.А., Егорова О.А., Гудков И.В., Емельянова Л.А., Дмитренко О.В., Добровольская Т.Ф., Карамышева А.А., Кузин В.Б., Ортенберг Э.А., Палютин Ш.Х., Чемезов С.А., Страчунский Л.С. – Фармакотерапия острого среднего отита у взрослых в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования – 2, 124

Руднов В.А. – Глюкокортикостероиды в терапии септического шока: история продолжается – 2, 133

Методические рекомендации

Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных (Пособие для врачей) – 3, 218

Афиногенов Г.Е., Афиногенова А.Г. – Современные подходы к гигиене рук медицинского персонала – 1, 65

Бодман К.-Ф., Лоренц Дж., Бауэр Т.Т., Эвиг С., Траутман М., Фогель Ф. – Нозокомиальная пневмония: профилактика, диагностика, лечение – 1, 92

Веселов А.В. – Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA – 2, 168

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) – 4, 306

Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии (Пособие для врачей) – 2, 186

Современные режимы дозирования пероральных аминопенициллинов – 3, 224

Лабораторная диагностика

Зубков М.Н. – Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований – 2, 143

Стецюк О.У., Решедько Г.К. – Сравнение результатов определения чувствительности к антибиотикам грамотрицательных аэробных бактерий диско-диффузионным методом на среде АГВ и агаре Мюллера – Хинтона – 2, 155

Опыт работы

Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н., Смоленов И.В. – Этиологическая структура и резистентность возбу-

дителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин – 2, 193

Главное о новом

Сехин С.В. – Новые аспекты применения валацикловира при герпесвирусных инфекциях – 1, 51

Кречиков В.А. – Левофлоксацин: показания расширяются – 3, 282

Корреспонденция

Егорова О.А. – Тимпаноцентез: риск осложнений преувеличен – 2, 201

Климко Н.Н. – Рекомендации IDSA по ведению пациентов с кандидозом и клиническое применение каспофунгина – 4, 394

Вопросы и ответы

Антибиотикопрофилактика в хирургии – 3, 286

Среды и диски для определения чувствительности к антибиотикам – 3, 290

Информация

Краткие правила для авторов – 1, 103; 2, 208; 3, 298

Список конференций – 2, 204; 3, 294; 4, 397

Авторский указатель статей, опубликованных в 6-м томе 2004 г.

- Аверченков В.М. 3, 273
 Антипин А.Н. 3, 243
 Арсенин С.Л. 3, 243
 Афиногенов Г.Е. 1, 65
 Афиногенова А.Г. 1, 65
- Бауэр Т.Т. 1, 92
 Белобородов В.Б. 3, 243
 Бодман К.-Ф. 1, 92
 Бочкарев Д.Н. 2, 193
- Веселов А.В. 2, 168
 Визель А.А. 3, 232
 Визель Е.А. 3, 232
 Воробьев А.В. 2, 108
 Востров С.Н. 3, 252
- Говорун В.М. 1, 54
 Гудков И.В. 2, 124
 Гурылёва М.Э. 3, 232
- Джекобс М. 1, 22
 Дмитренко О.В. 2, 124
 Добровольская Т.Ф. 2, 124
 Домейка М. 1, 54
- Егорова О.А. 2, 201;
 2, 124
 Емельянова Л.А. 2, 124
 Ершов Г.В. 2, 193
- Зубков М.Н. 2, 143
- Карамова А.Э. 4, 365
 Карамышева А.А. 2, 124
 Клишко Н.Н. 4, 394
 Козлов С.Н. 2, 124
 Конвей Б.Р. 3, 260
 Кречиков В.А. 3, 282
 Кузин В.Б. 2, 124
 Кузнецова С.М. 3, 214
- Ламберт П.А. 3, 260
 Лоренц Дж. 1, 92
 Лубенко И.Ю. 3, 252
- Мельченко Д.С. 3, 243
 Мисюрина О.Ю. 1, 54
 Мягков А.Е. 1, 32
- Ортенберг Э.А. 2, 124
- Падейская Е.Н. 4, 377
 Палагин И.С. 3, 273
 Палотин Ш.Х. 2, 124
 Поляков А.В. 4, 365
 Портной Ю.А. 3, 252
 Прилуцкая М.А. 3, 243
- Рачина С.А. 2, 124
 Решедько Г.К. 2, 155
- Руднов В.А. 2, 133
- Савичева А.М. 1, 54
 Сазыкин Ю.О. 3, 214
 Сехин С.В. 1, 51
 Синопальников А.И. 2, 108
 Смирнов И.В. 1, 10
 Смоленов И.В. 2, 193
 Стецок О.У. 2, 155
 Страчунский Л.С. 1, 32;
 2, 124
- Тихонов Ю.Г. 4, 360
 Траутман М. 1, 92
 Тюрин В.П. 4, 360
- Фирсов А.А. 3, 252
 Фогель Ф. 1, 92
- Хамаганова И.В. 4, 365
 Хуснутдинова Т.А. 1, 54
- Чемезов С.А. 2, 124
- Шалепо К.В. 1, 54
 Шипицына Е.В. 1, 54
- Эвиг С. 1, 92