

УДК [616.98:579.85]-08

Современные возможности терапии анаэробных инфекций

Д.В. Галкин, О.И. Кречикова, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич

НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск, Россия

В последнее время появляется всё больше публикаций о неэффективности эмпирической терапии анаэробных инфекций в связи с устойчивостью возбудителей к применяемому режиму антибактериальной терапии. В сложившейся ситуации важно иметь достоверные локальные данные о чувствительности клинически значимых анаэробов к современным антибактериальным препаратам. В статье рассматриваются основные характеристики анаэробных инфекций, тенденции резистентности анаэробов к применяемым классам антибиотиков, а также представлены предложения по формированию стратегии выбора антибактериальной терапии анаэробных инфекций на основании результатов исследования чувствительности наиболее рас-

пространенных анаэробов, выделенных в стационарах города Смоленска у пациентов с инфекциями различной локализации. Результаты локального исследования свидетельствуют, что в настоящее время карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем), нитроимидазолы (метронидазол, орнидазол), ингибиторозащищённые бета-лактамы (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам) и фторхинолоны IV поколения (моксифлоксацин) являются препаратами выбора для эмпирической антибактериальной терапии анаэробных инфекций.

Ключевые слова: анаэробы, антибиотикорезистентность, антианаэробная терапия.

Current State of Anti-Anaerobic Therapy

D.V. Galkin, O.I. Kretchikova, M.V. Sukhorukova, A.V. Dekhnych

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Over the last years there is an increase in number of publications that address to the failure of empirical therapy of anaerobic infections which is due to the antimicrobial resistance of pathogens. Hence, it is important to have valid local data on resistance to the currently used antimicrobials in clinically significant anaerobes. This paper describes the main characteristics of anaerobic infections, and trends of resistance to the commonly used antibiotics in anaerobes. Strategy of the empiric

choice of antibiotic for the treatment of anaerobic infections was proposed based on the results of susceptibility testing of the most common anaerobes isolated from patients in Smolensk hospitals. This local study indicates that carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem), nitroimidazoles (metronidazole, ornidazole), inhibitor-protected β -lactams (amoxicillin/clavulanate, amoxicillin/sulbactam, cefoperazone/sulbactam) and IV generation fluoroquinolones (moxifloxacin) are currently the drugs of choice for the empirical antimicrobial therapy of anaerobic infections.

Key words: anaerobes, antimicrobial resistance, antianaerobic drugs.

Контактный адрес:

Дмитрий Валентинович Галкин
Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28
НИИАХ СГМА
Эл. почта: Dmitry.Galkin@antibiotic.ru

Введение

Уникальной особенностью терапии анаэробных инфекций является то, что выбор *антибактериальных препаратов* (АБП) практически всегда бывает эмпирическим, поскольку большинство микробиологических лабораторий не выделяют анаэробные бактерии. Появление публикаций о неэффективности терапии в связи с отсутствием антианаэробной активности у АБП или резистентности к ним анаэробных бактерий, а также участвовавшие сообщения о нозокомиальных вспышках псевдомембранозного колита, вызванного высоковирулентными токсигенными штаммами *Clostridium difficile*, вновь обратили внимание медицинского сообщества на анаэробных возбудителей инфекций [1–3]. Если раньше у врачей не возникало затруднений с выбором препарата для лечения анаэробных инфекций, то в настоящее время рост антибиотикорезистентности среди этой группы микроорганизмов является фактором, в значительной мере влияющим на выбор эмпирической антибактериальной терапии.

Известно, что анаэробные бактерии составляют основную часть нормальной микрофлоры кожи, слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта. Так, в толстом кишечнике соотношение анаэробов и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* составляет 1000 к 1 [4].

В то же время анаэробы нередко вызывают тяжёлые инфекции. Большинство этих инфекций эндогенной природы и развиваются, если анаэробные бактерии – представители нормальной микрофлоры – попадают в стерильные в норме локусы организма. Наиболее часто к развитию анаэробных инфекций приводит нарушение целостности кожи или слизистых, способствующее транслокации бактерий, реже анаэробные бактерии, вызывающие инфекцию, поступают извне (экзогенно). Классический пример последних – токсигенные инфекции, такие как столбняк или ботулизм, а также вспышки нозокомиальных инфекций, вызванных *C. difficile* [5]. Важно также помнить, что анаэробные инфекции чаще являются полимикробными или вызываются смешанной анаэробно-аэробной микрофлорой.

К сожалению, до сих пор многие клиницисты, а зачастую и микробиологи, имеют недостаточно знаний об анаэробах. Этому есть несколько объяснений, первое и, пожалуй, основное из которых то, что эта группа бактерий относится к привередливым микроорганизмам: для исследования клинических образцов необходимы специальное дорогостоящее оборудование (анаэробные камеры, пакеты и др.), а также специальные среды для транспортировки и последующей идентификации

в микробиологической лаборатории. При работе с клиническим материалом и при подозрении на анаэробы следует помнить, что некоторые клинически значимые анаэробные бактерии требуют длительной (до 1 недели) инкубации. Во-вторых, большинство анаэробных инфекций вызывается смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой. И, наконец, эмпирическое назначение АБП широкого спектра активности, а также раннее адекватное хирургическое устранение источника инфекции способствуют редкому выделению анаэробов.

Эпидемиология анаэробных инфекций

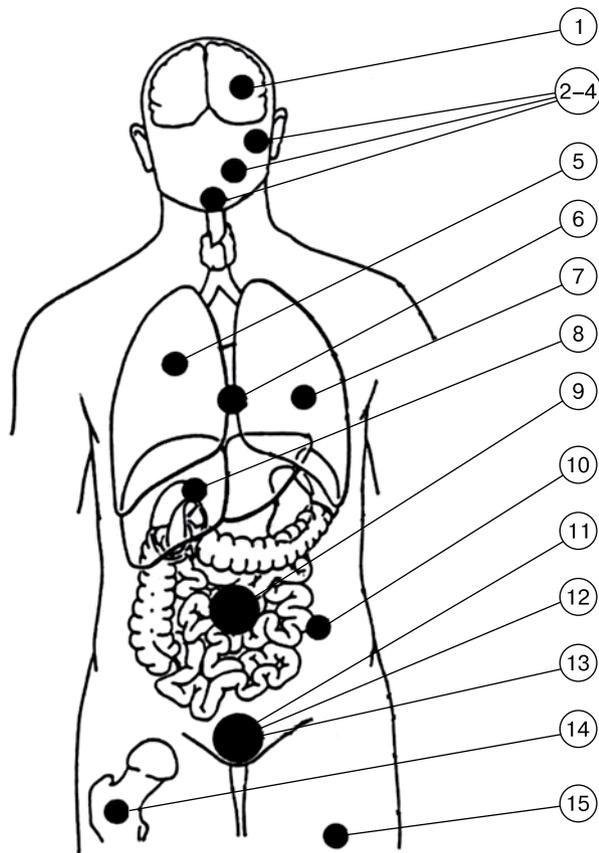
Инфекции, вызванные анаэробами, встречаются достаточно часто. Например, до 10% грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из культур крови, относится к семейству *Bacteroidaceae* [1, 6–9]. Изучение эффективности антибактериальной терапии анаэробных инфекций в клинических исследованиях убедительно показало необходимость применения АБП с антианаэробным спектром активности для лечения аспирационной пневмонии, абсцессов лёгкого, инфекций брюшной полости и женской репродуктивной системы, некротических инфекций кожи и мягких тканей.

Как правило, при инфекциях анаэробы выделяются в составе смешанной культуры в ассоциации с аэробными бактериями или с другими анаэробами. Реже встречаются инфекции, вызванные только анаэробами, преимущественно клостридиями или грамотрицательными анаэробными палочками [6–8]. Клиническое значение анаэробов при смешанных инфекциях подтверждается неэффективностью терапии при назначении препаратов без анаэробного спектра активности [2, 10].

Анаэробные бактерии могут вызывать инфекции в любом органе или ткани человека (рисунок). Известно несколько факторов, предрасполагающих к развитию анаэробных инфекций. Случайные повреждения или нарушения целостности кожных покровов и/или слизистых во время хирургического вмешательства приводят к колонизации анаэробами и в дальнейшем могут способствовать развитию инфекции. Нарушение поступления кислорода к тканям вследствие гемостаза, некрозы, имплантация инородных материалов, сахарный диабет, сопутствующие инфекции, вызванные аэробными бактериями, при снижении окислительно-восстановительного потенциала повреждённых тканей, различные типы нарушений иммунитета также увеличивают вероятность развития анаэробных инфекций [11].

Диоксид углерода и короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые анаэробами, обуславли-

вают характерный неприятный запах от инфицированных тканей и отделяемого и приводят к дальнейшему снижению окислительно-восстановительного потенциала. Формирование газа в тканях и крепитация – менее специфичный признак, наиболее характерный для клостридиального мионекроза. Инфекции, вызываемые пигментированными анаэробами *Porphyromonas* spp. или *Prevotella* spp., могут вызывать тёмное окрашивание экссудата.



Локализация анаэробных инфекций
 1 – абсцесс мозга; 2–4 – одонтогенные инфекции, хронический отит, мастоидит, синусит, тонзиллит; 5 – аспирационная пневмония, некротизирующий пневмонит, абсцесс лёгкого, эмпиема; 6 – эндокардит; 7 – абсцесс груди; 8 – абсцесс печени; 9 – раневая инфекция, перитонит, забрюшинный абсцесс, аппендицит; 10 – псевдомембранозный колит; 11 – вагиноз неспецифической этиологии, бартолинит, эндометрит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс, септический аборт; 12 – неспецифический уретрит, простатит; 13 – абсцесс перианальной области; 14 – остеомиелит; 15 – целлюлит, некротизирующий фасциит, газовая гангрена.

Длительное клиническое наблюдение за пациентами позволили сформулировать наиболее типичные признаки анаэробных инфекций [12, 13]:

- инфекции органов, в норме ассоциированных с присутствием большого числа анаэробных бактерий (ротовая полость, толстый кишечник, женские репродуктивные органы и др.);
- неприятный запах отделяемого из раны;
- некроз тканей, формирование абсцессов, газовая гангрена;
- инфекции с выделением газа, чёрное окрашивание экссудата;
- характерные рост колоний и морфология при окраске по Граму (многие анаэробные бактерии имеют типичный рост на чашках и специфичную морфологию, позволяющую выставить соответствующий предварительный диагноз);
- отрицательный результат микробиологического исследования при использовании только сред для выращивания аэробных бактерий;
- неэффективность режима антибактериальной терапии без адекватной активности препаратов в отношении анаэробных бактерий;
- инфекции при злокачественных новообразованиях, сопровождающиеся деструкцией окружающих тканей;
- инфекции вследствие укуса человека.

Частота встречаемости анаэробных бактерий в зависимости от локализации в различных локусах организма представлена в табл. 1.

Определение чувствительности анаэробов к антибактериальным препаратам

В 1997 г. произошли серьёзные изменения в стандартных подходах к определению чувствительности анаэробных бактерий, а выявленные тенденции роста антибиотикорезистентности возбудителей анаэробных инфекций позволили выработать основные показания к определению их чувствительности:

- для проведения целенаправленной терапии у пациентов с тяжёлыми угрожающими жизни инфекциями;
- для мониторинга локальных и региональных тенденций резистентности с целью рационализации эмпирического выбора антибиотиков;
- для выявления резистентности к новым антибактериальным препаратам с целью оценки возможности их использования в клинической практике.

При мониторинге резистентности анаэробов к АБП в настоящее время рекомендовано определять чувствительность выделенных штаммов следующих возбудителей: *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Bilophila wadsworthia* и *Sutturella wadsworthensis* [14–16].

В настоящее время с целью мониторинга резистентности анаэробных бактерий в масштабах одно-

Таблица 1. Распространенность анаэробных микроорганизмов в организме человека

Микроорганизмы	Кожа	Ротовая полость	ВДП*	Брюшная полость	Половые пути
Грамположительные					
<i>Actinomyces</i> spp.	–	++	+	+/-	+/-
<i>Bifidobacterium/Lactobacillus</i>	–	+	+/-	++	++
<i>Propionibacterium</i> spp.	++	+/-	+	+/-	+/-
<i>Eubacterium</i> spp.	+/-	++	+/-	++	+/-
<i>Mobilincus</i> spp.	–	–	–	+/-	+/-
<i>Clostridium</i> spp.	–	+/-	–	++	+/-
<i>Clostridium difficile</i>	–	–	–	+/-	–
Грамотрицательные					
Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	–	–	–	++	+/-
<i>Bilophila</i> spp.	–	+/-	–	+	+/-
<i>Campylobacter</i> spp.	–	++	+	+	+/-
<i>Capnocytophaga/Leptotrichia</i>	–	+	+	+/-	+/-
<i>Desulfomonas/Desulfovibrio</i>	–	–	–	+	–
<i>Fusobacterium</i> spp.	–	++	+	+	+
<i>Porphyromonas</i> spp.	–	+	+/-	+	+/-
<i>Prevotella</i> spp.	–	++	+	+	+
<i>Sutturella</i> spp.	–	–	–	+	–

Примечание: * – верхние дыхательные пути; «–» – не выделяют, встречаются крайне редко; «+/-» – встречаются редко; «+» – встречаются часто; «++» – встречаются в больших количествах

го стационара Институтом по клиническим лабораторным стандартам США (CLSI) рекомендовано использовать метод разведений в агаре при количестве тестируемых штаммов ≥ 100 [15].

Метод микроразведений в бульоне является достаточно простым в применении и обеспечивает возможность определения чувствительности единичных штаммов микроорганизмов к нескольким АБП. Однако данные, получаемые при использовании этого метода, коррелируют с результатами определения чувствительности при разведении в агаре только для *Bacteroides* spp. Поэтому CLSI в настоящее время не рекомендует использовать метод микроразведений в бульоне для микроорганизмов, не относящихся к группе *B. fragilis*.

Также для определения чувствительности можно использовать метод Е-тестов. Этот метод наиболее удобен, если требуется быстро определить чувствительность микроорганизма, выделенного, например, из крови или у пациента с тяжёлой инфекцией, когда скорейший выбор эффективной антибактериальной терапии крайне важен.

Тенденции антибиотикорезистентности анаэробных бактерий

Сообщения о резистентности анаэробов к АБП стали появляться в начале 1970-х гг., наибольшее число которых касалось штаммов *B. fragilis* [17]. В связи с появлением резистентных штаммов анаэробных бактерий, ранее высокочувствительных к применявшимся АБП, выбор эмпирической терапии при анаэробных инфекциях в некоторых клинических ситуациях становится затруднительным. Несмотря на то, что основные тенденции в резистентности анаэробов представлены в международных и национальных многоцентровых исследованиях, рутинное определение чувствительности анаэробов в локальных лабораториях стационаров проводится крайне редко. Недавно опубликованное исследование неэффективности терапии бактериемии, вызванной штаммом *B. fragilis*, резистентным к АБП, явилось стимулом для продолжения изучения анаэробных бактерий и обновления рекомендаций по определению их чувствительности [1]. Результаты определения чувствительности анаэробов, опубликованные в научных статьях, могут различаться в зависимости от использован-

ных микробиологических методик и сред, масштаба исследования (данные из одного или нескольких стационаров), географического региона, в котором собирались клинические штаммы, а также уровня селективного давления антибиотиков. В этой связи для оценки тенденций антибиотикорезистентности длительное проспективное наблюдение является наиболее достоверным источником информации в случае, если в локальной микробиологической лаборатории не выполняется рутинного исследования на анаэробы каждого клинического образца.

Ниже приведены основные классы АБП, традиционно используемых для терапии анаэробных инфекций, и особенности их применения в современных условиях.

Бета-лактамы. Препараты этой группы по-прежнему играют одну из важнейших ролей в терапии инфекций, вызванных анаэробными возбудителями. Среди анаэробов *B. fragilis* характеризуется наиболее высоким уровнем резистентности к бета-лактамам антибиотикам. В настоящее время >97% штаммов *B. fragilis* резистентны к пенициллину. Из цефалоспоринов только цефамидины (цефокситин и цефотетан) проявляют значимую активность в отношении микроорганизмов группы *B. fragilis*, однако и для цефамидинов рост резистентности к ним также актуален. Следует подчеркнуть, что из группы цефамидинов в Российской Федерации зарегистрирован только цефокситин, крайне редко используемый в отечественной клинической практике. По данным зарубежных исследований за период 1987–2000 гг., диапазон резистентности к цефокситину среди всех выделенных штаммов *B. fragilis* составил 8–14%, с большой разницей между лечебными центрами, в одном из которых резистентными были 22% анаэробов группы *B. fragilis*. Учитывая отсутствие цефотетана на отечественном рынке, возможности клинического применения этого препарата не рассматриваются в статье, однако за рубежом отмечается высокий уровень резистентности к нему (30–87%, в зависимости от вида анаэробов). Отмечается тенденция роста резистентности к пиперациллину, обладающему наибольшей среди пенициллинов активностью против грамотрицательных анаэробов; она достигает 25%, значительно различаясь среди различных представителей группы *B. fragilis*, по сравнению с 10% и менее резистентных в начале 1990-х гг. [18, 19]. Таким образом, вследствие высокого уровня резистентности анаэробов, цефамидины и не защищенные от β -лактамаз пенициллины не рекомендуются для назначения у пациентов с интраабдоминальными и инфекциями органов малого таза [20].

Высокой активностью в отношении анаэробов обладают ингибиторозащищенные бета-лактамы: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат и цефоперазон/сульбактам, а также недавно зарегистрированный в России амоксициллин/сульбактам. Результаты недавних международных исследований показывают, что менее 2% штаммов группы *B. fragilis* были резистентны к ингибиторозащищенным бета-лактамам.

Среди всех бета-лактамов наиболее активными остаются карбапенемы – имипенем, меропенем и эртапенем, к которым количество резистентных штаммов группы *B. fragilis* во всем мире зарегистрировано менее 0,2% [19, 21, 22].

Уровень резистентности к бета-лактамам среди не бактероидов в целом меньше, по сравнению с группой *B. fragilis*, но также отличается вариабельностью. Проведившиеся исследования в большинстве случаев носили сравнительный характер с изучением *in vitro* небольшого количества штаммов в отдельных стационарах, что связано с использованием сложных микробиологических методов идентификации и определения чувствительности анаэробов. По результатам одного многоцентрового исследования с применением метода микроразведений, 83% штаммов *Prevotella* spp. были резистентными к пенициллину, в то время как резистентность анаэробов родов *Fusobacterium*, *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus* была ниже и составила 9, 21 и 6% соответственно [23]. Все штаммы 4 вышеперечисленных родов микроорганизмов были чувствительны к цефокситину, ингибиторозащищенным бета-лактамам и карбапенемам, за исключением *Peptostreptococcus* (4% которых были резистентны к ампициллину/сульбактаму) и *Porphyromonas* (5% которых были резистентны к цефокситину) [23].

Резистентность к бета-лактамам обусловлена тремя важнейшими механизмами резистентности к антибиотикам: продукцией ферментов β -лактамаз; наличием пенициллинсвязывающих белков и снижением проницаемости стенки бактерий. При этом наиболее частым механизмом является продукция бета-лактамаз.

Самыми распространенными из β -лактамаз у *Bacteroides* и *Prevotella* являются цефалоспорины 2e класса [23–25]. Эти ферменты подавляются всеми известными ингибиторами β -лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом), поэтому несмотря на то, что пенициллин или ампициллин неактивны в отношении большинства *B. fragilis* и *Prevotella* spp., ингибиторозащищенные бета-лактамы обладают высокой активностью.

Продукция β -лактамаз другими анаэробами менее изучена, но клостридии (не *C. perfringens*), *Porphyromonas* и фузобактерии также могут проявлять резистентность к используемым АБП. Так, пенициллинорезистентные штаммы фузобактерий и клостридий продуцируют пенициллиназы [26].

Способность анаэробов продуцировать металло- β -лактамазы представляет самую серьёзную проблему. Эти ферменты, кодируемые генами *ccrA* или *cfiA*, гидролизуют карбапенемы, а также все бета-лактамные антибиотики с известной антианаэробной активностью и не инактивируются современными ингибиторами β -лактамаз [27]. Несмотря на то, что впервые штаммы *B. fragilis* с этим механизмом резистентности были зарегистрированы в 1986 г. [28], по-прежнему он встречается крайне редко. Важно помнить, что в среднем до 4% штаммов *Bacteroides* spp. являются носителями генов *ccrA* или *cfiA*, однако белки редко экспрессируются на достаточно высоком уровне для фенотипического проявления резистентности (<0,8%) [29]. Известно также, что в лабораторных условиях при экспозиции низкими концентрациями карбапенемов *in vitro* удавалось достичь высокого уровня экспрессии этих генов [30–32].

Пенициллинсвязывающие белки, несмотря на их существенное значение для активности бета-лактамов, не являются важнейшими механизмами резистентности, характерными для анаэробных микроорганизмов. Измененные ПСБ-1 и ПСБ-2 редки среди клинических штаммов и обуславливают резистентность к цефокситину и другим цефалоспорином у *B. fragilis* [33–35]. Третий механизм резистентности исследуется недавно и поэтому является самым малоизученным. В одном из исследований отсутствие как минимум 1 белка внешней стенки (ОМРа) являлось причиной резистентности некоторых штаммов к ампициллину/сульбактаму [35].

Нитроимидазолы. Резистентность анаэробов к нитроимидазолам – редкое явление. По данным исследований в США, не было зарегистрировано штаммов *B. fragilis*, резистентных к метронидазолу или орнидазолу (МПК >16 мкг/мл). Однако исследования в Европе подтверждают существование единичных резистентных штаммов [36, 37]. Устойчивость к метронидазолу более характерна для грамположительных анаэробов, включая большинство штаммов *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces* spp., а также некоторых штаммов лактобактерий и анаэробных стрептококков [21].

Гены резистентности к нитроимидазолам (*nim*) идентифицированы у штаммов с высокими МПК метронидазола (>4 мкг/мл) [38]. Гены *nim* кодиру-

ют редуктазу нитроимидазолов, редуцирующую 4- или 5-нитроимидазолы до 4- или 5-аминоимидазолов и предотвращающую формирование токсического нитрозного остатка, необходимого для проявления активности этой группы препаратов [39]. К настоящему времени опубликованы сообщения о 6 генах *nim* (*nim A – F*) у *Bacteroides* spp., локализованных в хромосомах и плазмидах [39]. Найдены последовательности, локализованные выше генов *nim*, полностью идентичные или схожие с обнаруженными у штаммов, резистентных к имипенему, что увеличивает вероятность экспрессии этих генов [40]. Механизмы резистентности к нитроимидазолам у других анаэробов (не *Bacteroides*) в настоящее время изучены недостаточно.

Согласно результатам проведенных ранее исследований орнидазол и метронидазол имеют сравнимый уровень активности в отношении анаэробов [41–43]. При прочих равных условиях, фармакокинетические параметры (более длительный период полувыведения по сравнению с метронидазолом) и профиль безопасности (отсутствие дисульфирамоподобной реакции) могут обуславливать приоритет выбора в пользу орнидазола в определённых клинических ситуациях.

Принимая во внимание низкий уровень резистентности к нитроимидазолам, препараты этой группы, бесспорно, сохраняют своё ведущее значение в составе комбинированной терапии анаэробных инфекций [41, 43].

Линкозамиды. Начиная с 60-х гг. прошлого века препараты этой группы (клиндамицин и линкомицин) являются одной из важных альтернатив для лечения анаэробных инфекций. При этом в России чаще используется линкомицин, а за рубежом – клиндамицин. За последние 15 лет наблюдается стабильный рост резистентности рассматриваемых возбудителей к линкозамидам. По данным национального исследования, проведенного в Медицинском центре университета Тафтс (Бостон) в 1987 г., резистентность *B. fragilis* к клиндамицину не превышала 3%, а уже в 1996 и 2000 гг. её уровень составил 16 и 20% соответственно [19, 42, 43]. Наряду с этим, по данным отдельных стационаров, в этом и другом исследованиях уровень резистентности к клиндамицину достигал 44%. Таким образом, на основании данных о резистентности возбудителей в одном стационаре нельзя предсказать уровень резистентности в другом [44]. Уровень резистентности к клиндамицину среди анаэробов групп не-*Bacteroides*, таких как *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* и *Peptostreptococcus*, в целом ниже и часто не превышает 10% [23]. Однако сложно проследить тенденции резистентности этих

групп анаэробов, так как опубликовано мало проспективных исследований этой категории возбудителей. Среди всех анаэробов *Clostridium difficile* характеризуется самым высоким уровнем резистентности к клиндамицину, достигающим 67% [45].

У различных возбудителей выявлены варибельные генетические детерминанты, обуславливающие резистентность к линкозамидам, в частности у *B. fragilis* (*ermF*, *ermG* и *ermS*), *Clostridium perfringens* (*ermQ* и *ermP*), *C. difficile* (*ermZ*, *ermB* и *ermBZ*) и *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* spp. (*ermF*) [46]. Как у *B. fragilis*, так и у *C. difficile* эти детерминанты могут локализоваться в хромосомах, плазидах или транспозонах и передаваться посредством конъюгации. Проявление резистентности опосредовано макролид-линкозамид-стрептограмин-23S-РНК-метилазой, подобно таковой у стафилококков [46, 47]. Однако не все штаммы бактериоидов, резистентные к клиндамицину, несут гены *erm*, и у незначительного количества штаммов встречаются альтернативные механизмы резистентности [48, 49]. В 1979 г. впервые была описана передача гена *ermT* у бактериоидов, и в дальнейшем были опубликованы исследования, описывающие частый перенос детерминант резистентности [50–52].

В связи с нарастающей резистентностью к клиндамицину преимущественно среди микроорганизмов группы *B. fragilis*, в настоящее время линкозамиды не могут являться препаратами выбора для лечения, по крайней мере, инфекций с высокой вероятностью вовлечения *B. fragilis*. Препараты данной группы могут назначаться только при известном спектре чувствительности бактериоидов к АБП и локализации инфекций выше уровня диафрагмы (челюстно-лицевые инфекции, аспирационная пневмония, эмпиема, абсцесс лёгкого) [20].

Фторхинолоны. Традиционно фторхинолоны не рассматривались в качестве препаратов, активных в отношении анаэробных бактерий. В предшествующие два десятилетия Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) были одобрены к применению при анаэробных инфекциях два фторхинолона – темафлоксацин и тровафлоксацин, которые вскоре после начала использования были отозваны с рынка из-за проблем с безопасностью. Всего за два года использования уровень резистентности к тровафлоксацину представителей *B. fragilis* вырос с 3–8% до 15%, и, несмотря на ограниченное использование препарата в 1998 и 1999 гг., уже в 2001 г. резистентность *B. fragilis* к этому препарату составила 25% [19, 53]. Считается, что широкое использование фторхинолонов предыдущего поколения

(офлоксацина, пefлоксацина, цiproфлоксацина) стало причиной высокого уровня резистентности к ним. Результаты последних зарубежных исследований демонстрируют увеличение резистентности бактериоидов к моксифлоксацину [53].

Резистентность к фторхинолонам может быть обусловлена одним или более конкурирующими механизмами. Как у аэробных, так и у факультативно анаэробных микроорганизмов фторхинолоны ингибируют ферменты гиразу и топоизомеразу IV, которые играют важную роль в репликации бактериальной ДНК. Резистентность у аэробов развивается в случае мутаций в генах гиразы (*gyrA*) и топоизомеразы IV (*parC*), а также при наличии систем эффлюкса. Недавно эти механизмы резистентности были обнаружены у некоторых анаэробов. У *B. fragilis* *gyrA* и *parC* были клонированы из генома в 1999 г. [54]. Используя последовательную селекцию левофлоксацином, авторы исследования получили мутацию Ser-82-Phe гена *gyrA*, соответствующую мутации Ser-83-Phe гена *gyrA*, обуславливающей резистентность к фторхинолонам у *Escherichia coli*. Три штамма, полученные в результате мутации, имели одинаковые мутации Ser-82-Phe, и МПК левофлоксацина для них составила 12,5–50 мг/л. У этих штаммов также была отмечена перекрестная резистентность к цiproфлоксацину и спарфлоксацину.

Дополнительные исследования *in vitro* показали схожие эффекты с заменами в менее изученных участках генов, кодирующих резистентность к фторхинолонам, при использовании цiproфлоксацина и тровафлоксацина [55], а также при пероральном приёме клинафлоксацина у здоровых добровольцев [56]. Вне зависимости от изученных препаратов, в обоих исследованиях было продемонстрировано увеличение МПК всех фторхинолонов. Эти данные свидетельствуют о возможности развития резистентности при использовании традиционных и новых фторхинолонов.

Эффлюкс является вторым важным механизмом резистентности аэробов и факультативных анаэробов к фторированным и нефторированным хинолонам [57, 58]. Неблагоприятна с точки зрения длительного клинического использования фторхинолонов для лечения анаэробных инфекций потенциальная возможность комбинации этих двух механизмов резистентности.

В настоящее время для терапии анаэробных инфекций можно использовать современные фторхинолоны IV поколения с хорошей антианаэробной активностью – моксифлоксацин и гатифлоксацин. Эти препараты также характеризуются лучшей активностью, по сравнению с ранними фторхино-

лонами, в отношении грамположительных кокков и грамотрицательных палочек и сходную биодоступность при внутривенном и пероральном введении.

Моксифлоксацин вследствие хорошего профиля безопасности и положительных результатов клинических исследований его применения при инфекциях с вовлечением анаэробов, является наиболее перспективным для использования у этой группы пациентов. В частности, спектр активности моксифлоксацина включает *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *C. perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., а также *Fusobacterium* spp. и *Prevotella* spp. [59–62]. В настоящее время моксифлоксацин разрешён к применению при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (острый синусит, острое бактериальное обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), осложнённых интраабдоминальных инфекциях, а также неосложнённых и осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей. При этом, по данным одного из последних исследований, применение моксифлоксацина (внутривенное введение с переходом на пероральную терапию) у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей так же эффективно, как использование режимов сравнения (пиперациллин/тазобактам внутривенно с переходом на пероральный приём амоксицилина/клавуланата): 79 и 82% случаев выздоровления соответственно [63]. Моксифлоксацин – единственный фторхинолон, одобренный для лечения осложнённых интраабдоминальных инфекций в виде монотерапии. Решение о включении последнего показания FDA приняло на основании результатов клинического исследования, в котором участвовали пациенты с осложнёнными интраабдоминальными инфекциями (перитонит, абсцесс, перфоративный аппендицит и перфорация кишечника). Ступенчатая терапия моксифлоксацином (сначала внутривенно 1 раз в день, затем переход на приём внутрь) в течение 5–14 дней оказалась так же эффективна, как и внутривенная терапия пиперациллином/тазобактамом 4 раза в день с переходом на пероральную терапию амоксициллином/клавуланатом 2 раза в день. Моксифлоксацин приводил к эрадикации *E. coli* и *B. fragilis* – основных возбудителей осложнённых интраабдоминальных инфекций. Оценку клинической эффективности проводили у 379 из 681 пациента, принявших участие в исследовании. Эффективность терапии моксифлоксацином составила 79,8%, препаратами сравнения – 78,1% [64].

Двойной путь выведения отменяет необходимость коррекции дозы моксифлоксацина у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе находящихся на гемодиализе [65].

Гатифлоксацин активен в отношении большинства клинически значимых возбудителей анаэробных инфекций: *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium* spp. [66]. В одном из исследований изучали активность гатифлоксацина и нескольких других АБП с антианаэробной активностью в отношении 351 клинического штамма анаэробов. Гатифлоксацин оказался высокоактивен в отношении всех протестированных микроорганизмов, а его МПК₅₀ и МПК₉₀ были сравнимы с таковыми ампициллина/сульбактама и составили соответственно 0,5 и 4 мг/л, а в отношении *B. fragilis* – МПК, сравнимые с клиндамицином и метронидазолом – 1 и 1 мг/л соответственно. Гатифлоксацин оказался наиболее активен по сравнению с другими протестированными фторхинолонами (ципрофлоксацин, спарфлоксацин) [66]. В США зарегистрированы такие показания к назначению гатифлоксацина, как инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бактериальное обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, неосложненные и осложненные инфекции мочевых путей, острый пиелонефрит, а также неосложненная гонорея у мужчин и женщин. В марте 2006 г. FDA опубликовало сообщение об участвовавших случаях гипогликемии и гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом и без нарушений толерантности к глюкозе, получавших терапию гатифлоксацином. В этой связи сахарный диабет был добавлен к числу противопоказаний к назначению гатифлоксацина. У пациентов с другими факторами риска (пожилой возраст, нарушение функции почек, сопутствующий приём препаратов, изменяющих уровень глюкозы в крови) и получающих терапию гатифлоксацином, рекомендовано мониторировать уровень глюкозы в крови [67]. В связи с тем, что лекарственные формы гатифлоксацина в России в настоящее время не зарегистрированы, в нашей стране отсутствует опыт его клинического применения.

Тетрациклины. К препаратам данной группы чувствительны клостридии (кроме *C. difficile*), а также *Fusobacterium* spp., *P. acnes*. По данным исследований, большинство штаммов *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*, устойчивы [68–70]. Принимая во внимание узкий антианаэробный спектр активности, тетрациклины нельзя использовать в качестве монотерапии при инфекциях полости рта, интраабдоминальных и других инфекциях с высокой вероятностью вовлечения данной группы микроорганизмов.

Хлорамфеникол. Резистентность анаэробов к хлорамфениколу обусловлена продукцией аце-

Таблица 2. Клинический материал, из которого были выделены анаэробы

Локализация инфекции	Число исследованных образцов	Число штаммов, включенных в исследование
Брюшная полость	27	55
Кожа и мягкие ткани	10	19
Предстательная железа	10	13
Кости и суставы	3	9

тилтрансферазы, приводящей к ферментативной инактивации хлорамфеникола. По данным многоцентровых международных исследований, препарат сохраняет высокую активность в отношении спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, включая *B. fragilis* [18, 68]. Однако препарат обладает высокой гематотоксичностью (вплоть до апластической анемии), нейротоксичностью (периферические полинейропатии, нарушения психики, невриты зрительного нерва), при его применении наблюдаются диспептические явления, а также «серый синдром» новорожденных и местные нежелательные реакции. В этой связи хлорамфеникол не является препаратом выбора для терапии анаэробных инфекций.

Активность различных антибактериальных препаратов в отношении анаэробов по данным локального мониторинга чувствительности в России

С целью мониторинга чувствительности анаэробов к АБП в НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии (НИИАХ СГМА) в 2005 г. было проведено исследование, целью которого явилось изучение *in vitro* чувствительности клинических штаммов анаэробных бактерий, выделенных при инфекциях различной локализации.

Материалом для микробиологического исследования служили: содержимое брюшной полости при интраабдоминальных инфекциях, биоптаты тканей при инфекциях костей и суставов, глубоких инфекциях мягких тканей различной локализации, секрет предстательной железы при хроническом простатите. В исследование включались последовательные штаммы анаэробных бактерий, выделенные от 50 пациентов с инфекционными процессами различной локализации. Наиболее часто анаэробные бактерии выделялись при интраабдоминальных инфекциях. Структура клинического материала, из которого выделены исследованные штаммы анаэробных бактерий, представлена в табл. 2.

Для выделения анаэробных бактерий использовали питательный агар с добавлением 5% бараньей

крови, приготовленный на основе агара Бруцелла, или колумбийский агар.

Инкубация чашек Петри с первичным посевом клинического материала проводилась в анаэробной камере, содержащей газовую смесь в составе: азот – 80%, CO₂ – 10%, водород – 10%; при температуре 37 °С в течение 7 суток.

Предварительная идентификация штаммов проводилась на основании изучения морфологических и тинкториальных свойств клеток, а также с использованием коммерческих дисков с эритромицином (60 мкг), пенициллином (2 ЕД), рифампицином (15 мкг), ванкомицином (5 мкг), канамицином (1000 мкг), колистином (10 мкг), полианетолсульфонатом (Oxoid, Англия). Для окончательной идентификации использовались коммерческие идентификационные системы Rapid ID 32 A (bioMerieux, Франция). Выделенные штаммы хранились в триптиказо-соевом бульоне (bioMerieux, Франция) с добавлением 10% стерильного глицерина при температуре –70 °С.

Всего было исследовано 96 штаммов анаэробных бактерий. Из одного образца выделялось от 1 до 4 штаммов анаэробных бактерий в ассоциации с аэробными и факультативно-анаэробными бактериями или без них. Структура выделенных возбудителей представлена в табл. 3.

Исследование чувствительности анаэробных бактерий проводилось в соответствии с рекомендациями NCCLS/CLSI [15] с определением МПК

Таблица 3. Частота выделения анаэробных бактерий

Микроорганизмы	Число штаммов (%)
<i>Bacteroides</i> spp.	23 (24,0)
<i>Fusobacterium</i> spp.	7 (7,3)
<i>Prevotella</i> spp.	31 (32,3)
<i>Porphyromonas</i> spp.	4 (4,2)
<i>Veilonella</i> spp.	4 (4,2)
<i>Clostridium</i> spp.	1 (1,0)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	26 (27,0)

методом разведений в агаре (Бруцелла агар, Becton Dickinson, США) с добавлением гемина (5 мкг/мл), витамина К1 (1 мкг/мл) (Becton Dickinson, США) и лизированной бараньей крови (итоговая концентрация – 5%).

При тестировании использовали двукратные серийные разведения субстанций антибиотиков: пенициллина (Sigma, Германия), ампициллина (Sigma, Германия), амоксициллина/сульбактама (Bago, Аргентина), амоксициллина/клавуланата (GlaxoSmithKline, Великобритания), цефоперазона (Sigma, Германия), цефоперазона/сульбактама (Pfizer, США), имипенема (Merck, США), клиндамицина (Pfizer, США), линкомицина (Lek, Словения), ципрофлоксацина (KRKA, Словения), гатифлоксацина (Pvt Ltd., Индия), моксифлоксацина (Bayer, Германия), метронидазола (Sigma, Германия), орнидазола (Pvt Ltd., Индия), хлорамфеникола (Fluca, Германия).

Для приготовления бактериальной суспензии чистую 48-часовую культуру микроорганизмов разводили в стерильном бульоне (Бруцелла бульон, Becton Dickinson, США) до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда (Remel Diagnostics, США) [6]. Инокулюм наносился на чашки с антибиотиками с помощью автоматического инокулятора Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics, Германия). Инкубация проводилась при температуре 37 °С в течение 42–48 ч в анаэробной камере [15].

Контроль качества с использованием контрольных штаммов *Bacteroides fragilis* ATCC 25285, *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741, *Eubacterium lentum* ATCC 43055 проводился при каждой постановке чувствительности [15].

Для интерпретации результатов определения чувствительности анаэробных бактерий к орнидазолу использовали критерии, применяемые для метронидазола.

Бета-лактамы. В отношении грамотрицательных анаэробов пенициллина обладали низкой активностью. Так, к ампицилину были нечувствительны 95,7% штаммов *Bacteroides* spp., 64,5% штаммов *Prevotella* spp., а также 4 из 7 штаммов *Fusobacterium* spp., 1 из 4 штаммов *Porphyromonas* spp. и *Veillonella* spp. В то же время все 26 исследованных штаммов грамположительных анаэробов (*Peptostreptococcus* spp.) сохраняли чувствительность к пенициллину.

Ингибиторозащищенные пенициллины проявляли высокую активность в отношении исследованных штаммов. Так, МПК₉₀ амоксициллина/клавуланата для *Bacteroides* spp. и *Prevotella* spp. составляла 2 и 0,5 мг/л соответственно. При этом чув-

ствительными к амоксицилину/клавуланату среди представителей данных родов были 95,7 и 100% штаммов соответственно. Сравнимой с амоксицилином/клавуланатом активностью обладал другой ингибиторозащищенный пенициллин – амоксициллин/сульбактам. МПК₉₀ этого препарата для *Bacteroides* spp. составляла 2 мг/л и для *Prevotella* spp. – 1 мг/л. Среди штаммов *Peptostreptococcus* spp. резистентности к амоксицилину/клавуланату и амоксицилину/сульбактаму выявлено не было.

К цефалоспорино III поколения цефоперазону сохраняли чувствительность только 39,1% штаммов *Bacteroides* spp. В то же время отмечена значительно более высокая активность этого препарата в отношении *Prevotella* spp. и *Fusobacterium* spp. – 93,5 и 100% чувствительных штаммов соответственно. Все штаммы *Peptostreptococcus* spp. также сохраняли чувствительность к цефоперазону. Отмечается существенное снижение МПК цефоперазона/сульбактама в сравнении с цефоперазоном для наиболее часто встречающихся грамотрицательных анаэробных бактерий. Так, для изученных штаммов *Bacteroides* spp. МПК₅₀ и МПК₉₀ цефоперазона составляла 32 и 128 мг/л, а цефоперазона/сульбактама – 4 и 8 мг/л. Для штаммов *Prevotella* spp. МПК₅₀ и МПК₉₀ цефоперазона составляла 2 и 16 мг/л, а цефоперазона/сульбактама – 1 и 1 мг/л соответственно.

Все протестированные штаммы были чувствительны к карбапенемам – имипенему, меропенему и эртапенему.

Таким образом, несмотря на тенденцию к росту резистентности, некоторые бета-лактамы антибиотиков сохраняют важнейшую роль в лечении анаэробных инфекций. Наряду с локальными данными по резистентности при выборе терапии следует помнить о возможности развития резистентности вследствие селективного давления АБП при частом использовании этого класса препаратов.

Нитроимидазолы. Орнидазол и метронидазол обладали сопоставимой активностью в отношении протестированных штаммов. Так, МПК₉₀ метронидазола и орнидазола для *Bacteroides* spp. составляла 2 и 1 мг/л соответственно, для *Prevotella* spp. – по 1 мг/л. Несколько меньшую активность нитроимидазолы проявили в отношении штаммов *Peptostreptococcus* spp. и *Fusobacterium* spp.

Линкозамиды. По данным нашего исследования, чувствительными к клиндамицину оказались 73,9% штаммов *Bacteroides* spp., 96,8% штаммов *Prevotella* spp. и все исследованные штаммы *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp. и *Peptostreptococcus* spp. Согласно уровням МПК₅₀ и МПК₉₀ линкомицин оказался в 2–4 раза менее активным, по сравнению с клинда-

Таблица 4. Результаты определения чувствительности штаммов *Bacteroides* spp. (n=23)

Антибиотик	Ч	УР	Р	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
	% штаммов					
Ампициллин	4,3	4,3	91,3	16	32	0,25–128
Амоксициллин/клавуланат	95,7	0	4,3	0,5	2	0,06–16
Амоксициллин/сульбактам	–	–	–	1	2	0,06–16
Цефоперазон	39,1	26,1	34,8	32	128	1–256
Цефоперазон/сульбактам	–	–	–	4	8	1–16
Имипенем	100	0	0	0,125	1	0,03–1
Меропенем	100	0	0	0,125	0,25	0,03–2
Эртапенем	100	0	0	0,25	1	0,03–4
Клиндамицин	73,9	4,3	21,7	1	128	0,06–4
Линкомицин	–	–	–	16	128	0,06–128
Ципрофлоксацин	–	–	–	4	16	0,125–16
Моксифлоксацин	100	0	0	0,5	2	0,125–2
Гатифлоксацин	100	0	0	0,5	1	0,125–2
Метронидазол	100	0	0	1	2	0,25–8
Орнидазол	100	0	0	1	1	0,125–8
Хлорамфеникол	100	0	0	4	8	1–8

Примечание: здесь и в табл. 5 и 6 – Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы.

мицином. Кроме того, несмотря на сохраняющуюся высокую активность линкозамидов в отношении *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp. и *Fusobacterium* spp., выявлена тревожная тенденция распространения резистентности к клиндамицину у наиболее клинически важных представителей анаэробных бактерий – *Bacteroides* spp., нечувствительность которых к данному препарату составила 26%.

Фторхинолоны. Фторхинолоны IV поколения, гатифлоксацин и моксифлоксацин, в проведенном нами исследовании продемонстрировали высокую активность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных анаэробов. При этом активность гатифлоксацина в отношении анаэробов в целом на 1–2 разведения оказалась выше активности моксифлоксацина.

Фторхинолон II поколения ципрофлоксацин обладал низкой антианаэробной активностью.

Хлорамфеникол. Несмотря на низкую частоту резистентности анаэробов к хлорамфениколу в нашем исследовании (100% чувствительных грамотрицательных анаэробов и 92,3% чувствительных штаммов *Peptostreptococcus* spp.), его нельзя рассматривать в качестве препарата выбора для терапии анаэробных инфекций ввиду его высокой токсичности и узкого терапевтического диапазона.

Суммарные результаты определения чувствительности наиболее распространенных анаэробных возбудителей (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Pepto-*

streptococcus spp.), выделенных в нашем исследовании, представлены в табл. 4–6.

Современная стратегия выбора антибактериальных препаратов для терапии анаэробных инфекций

Несмотря на небольшую выборку, локальное исследование в целом отражает рассмотренные выше тенденции изменения чувствительности анаэробных возбудителей инфекций к АБП и демонстрирует необходимость регулярного (раз в год) мониторинга резистентности анаэробов, как на региональном, так и на национальном уровнях. Для формирования стратегии выбора эффективной эмпирической антибиотикотерапии чрезвычайно важно иметь современную картину чувствительности наиболее часто встречающихся возбудителей анаэробных инфекций.

Наиболее активными группами препаратов в отношении анаэробных бактерий, по данным литературы и проведенного исследования, являются:

- *нитроимидазолы* (метронидазол, орнидазол);
- *ингибиторозащитные бета-лактамы* (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам);
- *карбапенемы* (имипенем, меропенем, эртапенем);
- *фторхинолоны IV поколения* (моксифлоксацин, гатифлоксацин).

Таблица 5. Результаты определения чувствительности штаммов *Prevotella* spp. (n=31)

Антибиотик	Ч	УР	Р	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
	% штаммов					
Ампициллин	35,5	0	64,5	2	16	0,25–2
Амоксициллин/клавуланат	100	0	0	0,125	0,5	0,06–1
Амоксициллин/сульбактам	–	–	–	0,5	1	0,06–1
Цефоперазон	93,5	3,2	3,2	2	16	1–64
Цефоперазон/сульбактам	–	–	–	1	1	1–8
Имипенем	100	0	0	0,03	0,125	0,03–0,25
Меропенем	100	0	0	0,03	0,125	0,03–0,25
Эртапенем	100	0	0	0,06	0,25	0,03–0,5
Клиндамицин	96,8	0	3,2	0,03	0,06	0,03–128
Линкомицин	–	–	–	0,03	0,25	0,03–128
Ципрофлоксацин	–	–	–	1	8	0,25–16
Моксифлоксацин	100	0	0	1	2	0,03–16
Гатифлоксацин	100	0	0	0,25	1	0,125–4
Метронидазол	96,8	3,2	0	0,5	1	0,125–16
Орнидазол	96,8	3,2	0	1	1	0,125–16
Хлорамфеникол	100	0	0	2	4	0,5–8

Таблица 6. Результаты определения чувствительности штаммов *Peptostreptococcus* spp. (n=26)

Антибиотик	Ч	УР	Р	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
	% штаммов					
Пенициллин	100	0	0	0,015	0,125	0,015–0,125
Амоксициллин/клавуланат	100	0	0	0,03	0,25	0,015–0,25
Амоксициллин/сульбактам	–	–	–	0,03	0,25	0,015–0,25
Цефоперазон	100	0	0	0,125	2	0,06–2
Цефоперазон/сульбактам	–	–	–	0,125	1	0,06–2
Имипенем	100	0	0	0,03	0,06	0,015–0,06
Меропенем	100	0	0	0,015	0,125	0,015–0,5
Эртапенем	100	0	0	0,06	0,25	0,015–0,5
Клиндамицин	100	0	0	0,125	1	0,06–2
Линкомицин	–	–	–	0,5	4	0,06–16
Ципрофлоксацин	–	–	–	1	16	0,125–16
Моксифлоксацин	80,8	7,7	11,5	0,5	8	0,06–16
Гатифлоксацин	80,8	3,8	15,4	0,25	8	0,06–16
Метронидазол	92,3	7,7	0	0,25	4	0,06–16
Орнидазол	92,3	7,7	0	0,5	8	0,125–16
Хлорамфеникол	92,3	0	7,7	2	8	0,5–32

Результаты нашей работы и анализ данных международных многоцентровых исследований позволяют сформулировать основные положения стра-

тегии выбора эмпирической антибактериальной терапии анаэробных инфекций, которые приведены в табл. 7.

Таблица 7. Рекомендации по выбору различных классов антимикробных препаратов при анаэробных инфекциях

Группа препаратов	Комментарии
Препараты выбора	
<i>Нитроимидазолы</i> (метронидазол, орнидазол)	Обладают бактерицидным действием в отношении большинства штаммов. Не активны <i>in vitro</i> в отношении <i>Propionibacterium</i> spp. и <i>Actinomyces</i> spp. Учитывая отсутствие у орнидазола дисульфирамоподобной реакции и более длительный период полувыведения (т.е. меньшую по сравнению с метронидазолом кратность введения) при определенных клинических ситуациях применение орнидазола в качестве препарата выбора для терапии анаэробных инфекций может быть более предпочтительным [79]
<i>Карбапенемы</i> (имипенем, меропенем, эртапенем)	Активны в отношении практически всех анаэробов. Назначают в виде монотерапии инфекций, вызванных чувствительными возбудителями
<i>Ингибиторозащищённые бета-лактамы</i> (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам)	Добавление ингибиторов β -лактамаз к бета-лактамам антибиотикам значительно расширяет спектр действия этой группы препаратов, в т. ч. в отношении штаммов анаэробов, вырабатывающих β -лактамазы
<i>Фторхинолоны IV поколения</i> (моксифлоксацин)	Высокоактивны в отношении грам(-) и грам(+) анаэробов. Моксифлоксацин на 4–16 разведений активнее ципрофлоксацина, включая штаммы <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp. и <i>Bacteroides</i> spp., а также другие анаэробы. Спектр показаний моксифлоксацина, зарегистрированного на территории РФ, включает инфекции, вызываемые смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой (осложнённые инфекции кожи и мягких тканей и интраабдоминальные инфекции). Учитывая публикации о росте резистентности <i>B. fragilis</i> к фторхинолонам, при выборе данной группы препаратов для терапии анаэробных инфекций следует учитывать локальные данные по чувствительности возбудителей
Альтернативные препараты	
<i>Линкозамиды</i> (клиндамицин, линкомицин)	Среди представителей группы <i>B. fragilis</i> 5–10% штаммов резистентны, как и некоторые штаммы <i>C. perfringens</i> [72–78]. В нашем исследовании, несмотря на сохраняющуюся высокую активность линкозамидов в отношении <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp. и <i>Fusobacterium</i> spp., выявлена тревожная тенденция распространения резистентности к клиндамицину среди штаммов <i>Bacteroides</i> spp., нечувствительность которых к данному препарату составила 26%
Цефокситин	В среднем, 5–10% представителей группы <i>B. fragilis</i> вариабельно резистентны, в зависимости от стационара и частоты применения препарата [71–78]. Низкая активность в отношении клостридий
Хлорамфеникол	Высокоактивен в отношении большинства анаэробов, однако опыт клинического применения препарата недостаточен. Вследствие высокой токсичности и узкого терапевтического диапазона его использование ограничено
Препараты с вариабельной активностью	
Пенициллин	Неактивен в отношении штаммов анаэробов, продуцирующих β -лактамазы, включая большинство представителей группы <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp. и некоторые штаммы клостридий [71–78]. В нашем исследовании пенициллин сохранял высокую активность только в отношении <i>Peptostreptococcus</i> spp. Можно использовать для лечения инфекций, вызванных клостридиями, фузобактериями и актиномицетами
Цефалоспорины I–IV поколений	Меньшая активность <i>in vitro</i> по сравнению с природными пенициллинами, опубликованы результаты небольшого количества клинических исследований по применению в качестве монотерапии при анаэробных инфекциях [72–79]

Окончание табл. 7

Группа препаратов	Комментарии
Макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин)	Неактивны в отношении <i>Fusobacterium</i> spp. и штаммов группы <i>B. fragilis</i> . Чувствительны 85–95% штаммов <i>Bacteroides</i> spp. (не <i>B. fragilis</i>), <i>Prevotella</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Sutturella wadsworthensis</i>
Препараты с низкой активностью	
Аминогликозиды	Нельзя использовать для монотерапии анаэробных инфекций
Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин)	То же

Заключение

Принимая во внимание современные данные о чувствительности анаэробных бактерий, в настоящее время при терапии анаэробных инфекций могут быть использованы карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем), нитроимидазолы (метронидазол, орнидазол), ингибиторозащищённые бета-лактамы (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам).

Литература

- Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis* 2000; 30:870-6.
- Gorbach S.L. Antimicrobial prophylaxis for appendectomy and colorectal surgery. *Rev Infect Dis* 1991; 13:S815-20
- Alfa M.J., Robson D., Davi M., et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with a novel *Clostridium* species in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2002; 35:S101-105.
- Nord C.E., Karger L., Appelbaum P.C. Impact of antimicrobial agents on gastrointestinal microflora and the risk of infection. *Am J Med* 1984; 76:99-106.
- Rodloff A.C., Appelbaum P.C., Zabransky R.J. Practical anaerobic bacteriology. Cumitech 5A. 1991:1.
- Dorsher C.W., Rosenblatt J.E., Wilson W.R., et al. Anaerobic bacteremia: decreasing rate over 15-year period. *Rev Infect Dis* 1991; 13:633-6.
- Lombardi D.P., Enleberg N.C. Anaerobic bacteremia: incidence, patient characteristics, and clinical significance. *Am J Med* 1992; 92:53-60.
- Salonen J.H. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1413-7.
- Bouza E., Reig M., Garcia de la Torre M, et al. Retrospective analysis of two hundred and twelve cases of bacteremia due to anaerobic microorganisms. *Europ J Clin Microb Infect Dis* 1985; 4:262-7.
- Berne T.V., Bates T., Prior J.E. Antibiotic management of

Относительно новым препаратом для монотерапии интраабдоминальных инфекций и инфекций кожи и мягких тканей, вызванных полимикробной микрофлорой, является фторхинолон IV поколения моксифлоксацин.

Для прогнозирования перспектив клинического использования этих АБП для терапии анаэробных инфекций необходимо регулярно проводить мониторинг чувствительности анаэробных бактерий.

- surgically treated gangrenous or perforated appendicitis. Comparison of gentamicin and clindamycin versus cefamandole versus cefoperazone. *Am J Surg* 1982; 144:8-13.
- Nichols R.L., Smith J.W. Anaerobes from a surgical prospective. *Clin Infect Dis* 1994; 18:S280-6.
- Nichols R.L., Smith J.W. Clinical aspects of anaerobic infections in the surgical patient. *Am. J Med Tech* 1975; 41:431-6.
- Кочеровец В.И., Михайлова В.С. Методы микробиологического анализа неспорообразных анаэробных бактерий. М.: ТОО «Лабинформ»; 1995: р. 6-7.
- NCCLS. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. 4th ed. Villanova, PA: NCCLS; 1997. Document no. M11-A4.
- NCCLS. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. 6th ed. Villanova, PA: NCCLS; 2004. Document no. M11-A6.
- Citron D.M., Hecht D.W. Susceptibility test methods: anaerobic bacteria. In: Murray P.R., Baron E.L., Tenover J.C., Tenover F.C., eds. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003. p. 1141-8.
- Hecht D.W. Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clin Infect Dis* 2004; 39:92-7.
- Snydman D.R., Jacobus N.V., McDermott L., et al. Multi-center study of in-vitro susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group, 1995-1996, with comparison of resistance trends from 1990-1996. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2417-22.

19. Snyderman D.R., Jacobus N.V., McDermott L.A., et al. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: report and analysis of trends for 1997-2000. Clin Infect Dis 2002; 35:S126-34
20. Solomkin J.S., Mazuski I.E., Baron E.L., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2003; 37:997-1005.
21. Goldstein E.L., Citron D.M., Vreni M.C., Warren Y., Tyrrell K.L. Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:2389-94.
22. Hedberg M., Nord C.E. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe. Clin Microbiol Infect 2003; 9:475-88.
23. Appelbaum P.C., Philippon A., Jacobs M.R., Spangler S.K., Gutmann L. Characterization of β -lactamases from non-*Bacteroides fragilis* group *Bacteroides* spp. belonging to seven species and their role in β -lactam resistance. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:2169-76.
24. Giraud-Morin C., Madinier I., Fosse T. Sequence analysis of cfxA2-like β -lactamases in *Prevotella* species. J Antimicrob Chemother 2003; 51:1293-6.
25. Rogers M.B., Parker A.C., Smith C.J. Cloning and characterization of the endogenous cephalosporinase gene, cepA, from *Bacteroides fragilis* reveals a new subgroup of Ambler class A β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:2391-400.
26. Appelbaum P.C., Spangler S.K., Pankuch G.A., et al. Characterization of a β -lactamase from *Clostridium clostridioforme*. J Antimicrob Chemother 1994; 33:33-40.
27. Yang Y., Rasmussen B.A., Bush K. Biochemical characterization of the metallo- β -lactamase CcrA from *Bacteroides fragilis* TAL3636. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1155-7.
28. Cuchural G.J., Malamy M.H., Tally F.P. (β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Bacteroides fragilis*. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30:645-8.
29. Podglajen I., Breuil J., Casin I., Collatz E. Genotypic identification of two groups within the species *Bacteroides fragilis* by ribotyping and by analysis of PCR-generated fragment patterns and insertion sequence content. J Bacteriol 1995; 177:5270-5.
30. Podglajen I., Breuil J., Bordon F., et al. A silent carbapenemase gene in strains of *Bacteroides fragilis* can be expressed after a one-step mutation. FEMS Microbiol Lett 1992; 70:21-9.
31. Podglajen I., Breuil J., Collatz E. Insertion of a novel DNA sequence, 1S1186, upstream of the silent carbapenemase gene cfiA, promotes expression of carbapenem resistance in clinical isolates of *Bacteroides fragilis*. Mol Microbiol 1994; 12:105-14.
32. Edwards R., Read P.N. Expression of the carbapenemase gene (cfiA) in *Bacteroides fragilis*. J Antimicrob Chemother 2000; 46:1009-12.
33. Wexler H.M., Halebian S. Alterations to the penicillin-binding proteins in the *Bacteroides fragilis* group: a mechanism for non- β -lactamase mediated cefoxitin resistance. Int Antimicrob Chemother 1990; 26:7-20.
34. Fang H., Edlund C., Nord C.E., Hedberg M. Selection of cefoxitin-resistant *Bacteroides thetaiotaomicron* mutants and mechanisms involved in β -lactam resistance. Clin Infect Dis 2002; 35:S47-53.
35. Wexler H.M. Outer-membrane pore-forming proteins in gram-negative anaerobic bacteria. Clin Infect Dis 2002; 35:S65-71.
36. Breuil J., Dublanchet A., Truffaut N., Sebald M. Transferable 5-nitroimidazole resistance in the *Bacteroides fragilis* group. Plasmid 1989; 21:151-4.
37. Urban E., Soki I., Brazier J.S., Nagy E., Duerden B.I. Prevalence and characterization of *win* genes of *Bacteroides* sp. isolated in Hungary. Anaerobe 2002; 8:175-9.
38. Haggoud A., Reyssat G., Azeddoug H., Sebald M. Nucleotide sequence analysis of two 5-nitroimidazole resistance determinants from *Bacteroides* strains and of a new insertion sequence upstream of the two genes. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:1047-51.
39. Carlier J.P., Sellier N., Rager M.N., Reyssat G. Metabolism of a 5-nitroimidazole in susceptible and resistant isogenic strains of *Bacteroides fragilis*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1495-9.
40. Trinh S., Haggoud A., Reyssat G., Sebald M. Plasmids pIP419 and pIP421 from *Bacteroides*: 5-nitroimidazole resistance genes and their upstream insertion sequence elements. Microbiology 1995; 141:927-35.
41. Brazier J.S., Stubbs S.L., Duerden B.I. Metronidazole resistance among clinical isolates belonging to the *Bacteroides fragilis* group: time to be concerned? J Antimicrob Chemother 1999; 44:580-1
42. Cornick N.A., Cuchural G.I. Ir, Snyderman D.R., et al. The antimicrobial susceptibility patterns of the *Bacteroides fragilis* group in the United States, 1987. J Antimicrob Chemother 1990; 25:1011-9.
43. Snyderman D.R., Jacobus N.V., McDermott L.A., et al. Multicenter study of in vitro susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group, 1995 to 1996, with comparison of resistance trends from 1990 to 1996. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:2417-22.
44. Hecht D.W., Osmolski J.R., O'Keefe J.P. Variation in the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates from six Chicago hospitals. Clin Infect Dis 1993; 16:S357-60.
45. Drummond L.I., McCoubrey J., Smith D.G., et al. Changes in sensitivity patterns to selected antibiotics in *Clostridium difficile* in geriatric in-patients over an 18-month period. J Med Microbiol 2003; 52:259-63.
46. Aldridge K.E., Ashcraft D., Cambre K., et al. Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:1238-43.
47. Hecht D.W., Vedantam G. Anaerobe resistance among anaerobes: what now? Anaerobe 1999; 5:421-9.
48. Jimenez-Diaz A., Reig M., Baquero F., Ballesta J.P. Antibiotic sensitivity of ribosomes from wild-type and clindamycin resistant *Bacteroides vulgatus* strains. J Antimicrob Chemother 1992; 30:295-301.

49. Rasmussen B.A., Bush K., Tally F.P. Antimicrobial resistance in anaerobes. *Clin Infect Dis* 1997; 24:S110-20.
50. Privitera G., Dublanchet A., Sebald M. Transfer of multiple antibiotic resistance between subspecies of *Bacteroides fragilis*. *Infect Dis* 1979; 139:97-101.
51. Welch R.A., Jones K.R., Macrina F.L. Transferable lincosamide-macrolide resistance in *Bacteroides*. *Plasmid* 1979; 2:261-8.
52. Tally F.P., Snyderman D.R., Gorbach S.L., Malmay M.H. Plasmid-mediated, transferable resistance to clindamycin and erythromycin in *Bacteroides fragilis*. *Infect Dis* 1979; 139:83-8.
53. Golan Y., McDermott L.A., Jacobus N.V., et al. Emergence of fluoroquinolone resistance among *Bacteroides* species. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:208-13.
54. Onodera Y., Sato K. Molecular cloning of the *gyrA* and *gyrB* genes of *Bacteroides fragilis* encoding DNA gyrase. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2423-9.
55. Oh H., El Amin N., Davies T., Appelbaum P.C., Edlund C. *gyrA* mutations associated with quinolone resistance in *Bacteroides fragilis* group strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1977-81.
56. Bachoual R., Dubreuil L., Soussy C.J., Tankovic J. Roles of *gyrA* mutations in resistance of clinical isolates and in vitro mutants of *Bacteroides fragilis* to the new fluoroquinolone trovafloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1842-5.
57. Oh H., Hedberg M., Edlund C. Efflux-mediated fluoroquinolone resistance in the *Bacteroides fragilis* group. *Anaerobe* 2002; 8:277-82.
58. Ricci V., Piddock L. Accumulation of garenoxacin by *Bacteroides fragilis* compared with that of five fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:605-9.
59. Goldstein E.J., Citron D.M., Hudspeth M. et al. In vitro activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone, compared to the activities of 11 other oral antimicrobial agents against 390 aerobic and anaerobic bacteria isolated from human and animal bite wound skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1552-7.
60. Kim M-K., Nightingale C.H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the fluoroquinolones. In: *The Quinolones*. Andriole V.T., ed. San Diego: Academic Press; 2000: 169-202.
61. Oliphant C.M., Green G.M. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Phys* 2002; 65:455-464.
62. Goldstein E.J., Citron D.M., Warren Y.A., et al. In vitro activity of moxifloxacin against 923 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob. Agents Chemother* 2006; 50:148-55.
63. Giordano P., Song J., Pertel P., et al. Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:357-65.
64. FDA approves moxifloxacin for treatment of complicated intra-abdominal infections. *Medical News Today*. [cited online 02 Dec. 2005]. Available from: URL: <http://www.medicalnewstoday.com>.
65. Stass H., Kubitz D., Halabi A., et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxyquinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:232-7.
66. Ednie L.M., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Activities of gatifloxacin compared to those of seven other agents against anaerobic organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2059-62.
67. Gatifloxacin information. FDA alert [3/2006 cited online 07 Mar. 2006]. Available from: www.fda.gov/cder/drug/infopage/gatifloxacin/default.htm
68. Jousimies-Sommer H., Summanen P., Citron D.M. Overview of current susceptibility patterns. In: *Wadsworth-KTL anaerobic bacteriology manual 6th ed.* Star Publishing Company; 2002. p. 143-50.
69. Козлов С.Н. Группа тетрациклинов. В кн. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Москва: «Боргес»; 2002. p. 84-5.
70. Hecker M. T., Aron D.C., Patel N.P., et al. Current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003; 163:972-8.
71. Appelbaum P.C. Spangler S.K., Jacobs M.R. β -lactamase production and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, cefoxitin, imipenem, and metronidazole of 320 non-*Bacteroides fragilis* *Bacteroides* isolates and 129 fusobacteria from 28 US centers. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1546.
72. Finegold S.M. Susceptibility testing of anaerobic bacteria. *J Clin Microbiol* 1998; 26:1253
73. Cuchural G.J., Tally F.P., Jacobus N.V., et al. Comparative activities of newer β -lactam agents against members of the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:479.
74. Wexler H.M., Harris B., Carter W.T., et al. Six year retrospective survey of the resistance of *Bacteroides fragilis* group species to clindamycin and cefoxitin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986; 4:247.
75. Cuchural G.J., Tally F.P., Jacobus N.V., et al. Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United States: Analyses by site of isolation. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:717.
76. Edson R.S., Rosenblatt J.E., Lee D.T., et al. Recent experience with antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:737.
77. Cuchural G.J., Malmay M.H., Tally F.P. β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30:645.
78. Groiller G., Mory F., Quentin C., et al. Susceptibility of strict anaerobic bacteria to anaerobic bacteria to antibiotics in France: A multicenter study. *Pathol Biol* 1984; 42:498.
79. Lamp K.C., Freeman C.D., Klutman N.E., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36:353-73.