

*Посвящается памяти учителей —
Владимира Владимировича Акимовича
и Ольги Ивановны Пономаревой*

Учебное издание

**Зыкин Леонид
Федорович, Хапцев
Заур Юрьевич**

**КЛИНИЧЕСКАЯ
МИКРОБИОЛОГИЯ ДЛЯ
ВЕТЕРИНАРНЫХ ВРАЧЕЙ**

Учебное пособие для вузов

Художественный редактор *В. А. Чуракова*
Компьютерная верстка *Т. Я. Белобородовой*
Корректор *Т. Д. Звягинцева*

Сдано в набор 27.02.06. Подписано в печать 15.06.06. Формат 60x88
1/16-Бумага офсетная. Гарнитура Ньютон. Печать офсетная. Усл.
печ. л. 5,88. Изд. № 01. Тираж 1000 экз. Заказ V: 1327

ООО «Издательство «КолосС», 101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 17.
Почтовый адрес: 129090, Москва, Астраханский пер., д. 8.
Тел. (495) 680-99-86, тел./факс (495) 680-14-63, e-mail: koloss@koloss.ru,
наш сайт: www.koloss.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов в ГУП РМЭ
«Марийский полиграфическо-издательский комбинат»,
424000, г. Йошкар-Ола, ул. Комсомольская, 112

Дано определение понятия «клиническая микробиология», ее цели и задачи. Приведены сведения о возбудителях сепсиса, заболеваний респираторного тракта, мочеполовых органов, желудочно-кишечного тракта, дисбактериоза и др. Особое внимание уделяется нозокомальным (внутрибольничным) инфекциям и путям их профилактики. Большой раздел посвящен антибиотикам и химиопрепаратам в ветеринарии, методам определения чувствительности к ним микроорганизмов.

Информация по этой проблеме в учебниках для ветеринарных вузов отсутствует, а актуальность проблемы велика.

Для студентов высших учебных заведений по специальности «Ветеринария», а также может быть полезна для ветеринарных врачей, микробиологов.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Клиническая микробиология является разделом медицинской и ветеринарной микробиологии. Она изучает возбудителей так называемых соматических — незаразных заболеваний животных, которые вызываются условно-патогенными микроорганизмами.

В последние годы значение клинической микробиологии в медицине возросло в связи с увеличением случаев послеоперационных и послеродовых осложнений, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами, причем нередко заболевания протекают крайне тяжело и заканчиваются летально. Изменился микробный «пейзаж»: стали доминировать микроорганизмы, которые еще недавно рассматривались как второстепенные, малозначимые. Привлекают всеобщее внимание так называемые «госпитальные» штаммы, отличающиеся высокой устойчивостью к большинству антибиотиков, сохраняя при этом вирулентность. Доказано, что основным источником госпитальных штаммов служит персонал медицинских учреждений, а факторами передачи — воздух операционных, перевязочных, аппаратура и инструментарий.

В ветеринарной медицине до последнего времени не существовало самих понятий «клиническая микробиология», «внутрибольничная инфекция», «постинъекционные абсцессы или флегмоны» и др. В учебниках и руководствах по ветеринарной микробиологии соответствующие разделы отсутствуют. Между тем ветеринарным врачам необходимы знания по клинической микробиологии для дальнейшего использования в хирургии, терапии и акушерстве.

Книга дает представление о целях и задачах клинической микробиологии, методах проведения лабораторного анализа, основных возбудителях, интерпретации полученных результатов, помогает в выборе рациональной антибактериальной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБИ — внутрибольничная инфекция	ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
КОЕ — колониеобразующая единица	ГСИ — гнойно-септические инфекции
РКОА — реакция коагуляции	МИК — минимальная ингибирующая концентрация
РЛА — реакция латекс-агглютинации	МБК — минимальная бактерицидная концентрация
МФА — метод флюоресцирующих антител	СЖН — сафранино-железо-новобиоциновая среда
ВИЭФ — встречный иммуноэлектрофорез	МПБ — мясопептонный бульон
ПЦР — полимеразная цепная реакция	МПА — мясопептонный агар
ИФА — иммуноферментный анализ	УФИ — ультрафиолетовое излучение
КРС — крупный рогатый скот	МПК — минимальная подавляющая концентрация
МРС — мелкий рогатый скот	БЛРС — β -лактамазы расширенного спектра
РСК — реакция связывания комплемента	MRS4 — метициллин устойчивый <i>S. aureus</i>
РНГА — реакция непрямой гемагглютинации	ПСБ2а — пенициллинсвязывающий белок
РТНГА — реакция торможения непрямой гемагглютинации	
РН — реакция нейтрализации	
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	

Глава 1 ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ МИКРОБИОЛОГИЮ

Клиническая микробиология как раздел медицинской и ветеринарной микробиологии изучает микроорганизмы, которые вызывают патологические процессы у животных, находящихся в стационарах или амбулаториях по поводу не острых инфекций, а так называемых незаразных (соматических) заболеваний. Интерес к этой проблеме за последние годы резко возрос, поскольку отмечается тенденция к учащению случаев гнойно-септических процессов, осложняющих течение послеоперационного и послеродового периодов, а также росту внутрибольничной инфекции (ВБИ). Клиническая микробиология изучает главным образом условно-патогенные микроорганизмы и вызываемые ими оппортунистические заболевания (от лат. *opportunus* — легко поддающийся чему-либо, незащищенный). Возбудители оппортунистических заболеваний не имеют строго выраженного органического тропизма, поэтому один и тот же микроорганизм обуславливает различные клинические проявления. Клиническая картина этих болезней малоспецифична. Например, обычная кишечная палочка может вызвать цистит или пиелит, а попав в кровь, — сепсис.

Условно-патогенные микробы — большая и разнообразная группа микроорганизмов: стафилококки, стрептококки, эшерихии, клебсиеллы, энтеробактеры, протей, псевдомонады, серрации, гемофилы, бактериоиды, некоторые бациллы (например, *B. cereus*) и микобактерии, дрожжеподобные грибы кандиды, актиномицеты и плесени.

В экологическом отношении условно-патогенные микроорганизмы неоднородны. Для одних основной средой обитания служат почва, вода, корма, пищевые продукты и т. д., а другие являются представителями нормальной микрофлоры тела животного. Нормальная флора того или иного органа называется *резидентной флорой*.

Главным методом диагностики заболеваний, которые вызываются условно-патогенными микробами, является бактериологический, хотя однократного выделения культуры для подтверждения диагноза недостаточно. Поэтому необходим и количественный критерий: число клеток микроорганизмов в 1 г (мл) патоло-

гического материала. Если число клеток условно-патогенных микроорганизмов велико ($1 \cdot 10^5$ и более) или просматривается динамика в сторону увеличения их содержания, то это служит доказательством причастности микроба к возникновению болезни.

Причастность выделенного условно-патогенного микроба к этиологии заболевания подтверждается также повторной его изоляцией из патологического материала, а также нарастанием в сыроватке больного животного антител к аутоштамму.

Стерильность посева или скудный рост могут стать следствием антибактериальной терапии, поэтому для обоснованной интерпретации результатов необходима корреляция результатов бактериологического анализа с клиническими данными.

Следующая особенность условно-патогенных микроорганизмов заключается в отсутствии у них всего набора факторов вирулентности, хотя некоторые из них могут присутствовать: фермент, эндотоксин. Для них также характерна гетерогенность популяции клеток, т. е. инфицирование осуществляется гетерогенным пулом клеток, например полирезистентными к антибиотикам.

Оппортунистическая инфекция развивается обычно на фоне иммунодефицитного состояния.

Поскольку в ветеринарии понятие «клиническая микробиология» еще не получило признания, а сам термин — распространения, практические ветеринарные работники часто спрашивают: «Для чего ветеринарному врачу нужна клиническая микробиология?» Попробуем ответить на этот вопрос.

Среди клиницистов широко распространено мнение, что бактериологические или вирусологические исследования совершенно не обязательны для диагностики соматических заболеваний животных, которые находятся на излечении в терапевтических, хирургических или акушерских стационарах. Постараемся доказать ошибочность таких воззрений на примере часто встречающейся патологии — пневмонии.

Пневмонию могут вызывать различные микроорганизмы, которые обладают неодинаковой чувствительностью к антибиотикам и, следовательно, для лечения следует применять различные химиотерапевтические агенты. Клинические симптомы воспаления легких, вызванного бактериями, вирусами, хламидиями или риккетсиями, часто совпадают. Возбудителем обычной крупозной пневмонии является диплококк (пневмококк); при лечении положительный эффект оказывает пенициллин. Для лечения пневмонии, вызванной грамотрицательной флорой (эшерихии, клебсиеллы), требуются другие антибиотики, например гентамицин. Если пневмококковую пневмонию врач в большинстве случаев вылечит препаратами пенициллинового ряда, то микоплазменную пневмонию — никогда. В этом случае поможет эритромицин.

В качестве другого примера рассмотрим сепсис. Сепсис является нередким осложнением родов, проведенных в антисанитарных условиях, либо развивается после воспаления мочевыводящих органов, абсцессов малого таза. Сепсис протекает тяжело, вызывает шок и дает высокую летальность. Это заболевание обусловлено грамположительной и грамотрицательной флорой. Для лечения каждого варианта сепсиса применяют разные антибиотики и схемы. Особенно тяжело протекает и плохо поддается лечению анаэробный и синегнойный сепсис.

Лечащие врачи часто недооценивают важность и своевременность этиологического диагноза и не интересуются результатами анализа. Справедливости ради надо отметить, что длительность анализа, порой занимающего 4...5 сут, не всегда устраивает врача. В таких случаях надо применять высокоточные ускоренные методы диагностики, многие из которых просты по технике, недороги и могут быть использованы в обычных лабораториях.

Для чего клиницисту нужно знать точную природу заболевания? Для того чтобы выбрать правильную стратегию и тактику лечения, т. е. врач должен лечить не вообще пневмонию, а пневмококковую или микоплазменную пневмонию; не вообще менингоэнцефалит, а листериозный либо криптококковый менингит и т. д.

В каждом конкретном случае образованный, привыкший мыслить современными категориями клиницист обязан подходить к лечению больного животного индивидуально.

Отметим, что в современных ветеринарных клиниках результаты микробиологических исследований постоянно учитывают при выборе схемы лечения. Там, где не понимают значения этой проблемы, лечат эмпирически, назначая бесчисленное количество дорогостоящих лекарств и теряя при этом время, а то и жизнь животного.

Практикующие врачи должны ставить перед лабораториями соответствующие задачи. Только постоянное содружество врача и лабораторного работника, совместное решение возникших проблем могут способствовать подъему уровня ветеринарной медицины.

Правила взятия патологического материала и его транспортировка. Результаты анализа зависят от способа и своевременности взятия патологического материала. Вид материала определяется клиническими особенностями заболевания.

Должны соблюдаться следующие правила.

1. Образец берут либо до начала антибактериальной терапии, либо через определенный промежуток времени, необходимый для выведения препарата из организма. Обычно этот период составляет 8... 10 ч после введения антибиотика.

2. Исследуемый образец берут непосредственно из очага поражения; исследованию подлежат также экссудат, транссудат, тканевая жидкость. Взятие материала осуществляет только обученный персонал, прошедший соответствующий инструктаж.

3. Используют стерильный инструментарий и стерильную посуду, тщательно маркированную. Поверхность органа на месте разреза следует предварительно прижечь.

4. Анализ следует проводить как можно раньше после гибели животного. Если время доставки в лабораторию превышает 24 ч, то материал консервируют 30%-м глицерином в соотношении 1 : 4.

Образцы для культивирования анаэробов следует транспортировать, максимально защищая их от воздействия кислорода, например в запаянных пастеровских пипетках или в пробирках с завинчивающимися пробками.

5. Трупы небольших животных (птицы, црсыят, ягнят, кроликов), а также трубчатые кости посылают целиком. Жидкий материал (кровь, экссудат, мочу) направляют в запаянных пастеровских пипетках или в стерильных пробирках, фекалии — в банках, пробирках. Затем стеклянную тару помещают в полиэтиленовый пакет, бикс, этикетируют, указывая номер (кличку) животного, название хозяйства или фамилию владельца, и направляют в лабораторию.

6. Для некоторых видов исследований [вирусы, микоплазмы, хламидии, а также полимеразной цепной реакции (ПЦР)] материал помещают в термос со льдом или в сумку-холодильник.

В тех случаях, если при приеме материала в лаборатории установлены повреждение или порча, составляют акт, копию которого направляют ветеринарному врачу, приславшему образец на исследование.

Глава 2 СЕПСИС

•

Кровь здорового животного стерильна, однако иногда микроорганизмы, преодолев барьеры, могут проникать и кратковременно в ней находиться, обычно не размножаясь. Это состояние называется *бактериемия*. Бактериемия может сопровождаться клиническими проявлениями либо протекать бессимптомно. Такая бактериемия называется *транзиторной* и наблюдается при пере-

утомлении, физических перегрузках, нарушениях правил фан» портировки животных на пункт убоа; это приводит к первичному микробному обсеменению мяса.

Сепсис (*септицемия*) обычно возникает после попадания микробов в кровь из первичного очага: инфицированной раны, гнойного очага, при нарушении правил асептики и антисептики и др. Микробы в крови бурно размножаются.

Сепсис сопровождается появлением следующих симптомов: лихорадка, озноб, выраженная интоксикация, нередко приводящая к развитию эндотоксического шока вследствие массового разрушения бактерий с освобождением эндотоксина (при этом резко падает кровяное давление). При сепсисе, как правило, наблюдаются желтуха, выраженный лейкоцитоз с нейтрофильным профилем, а также поражение почек, вплоть до развития олигурии или анурии; иногда периферический цианоз.

Действующим началом эндотоксина (липополисахарида грамотрицательных бактерий) является липид А. Стафилококки вызывают шок за счет а-токсина, клостридии — лецитиназы (гемолизина). Шок часто развивается при инфекциях мочевой системы, вызванных различными манипуляциями (например, катетеризацией), кроме того, при послеродовом сепсисе или после операций на кишечнике, при его непроходимости либо тромбозе брыжеечных сосудов.

Состояние, при котором микробы попали в кровь, что вызвало образование гнойников во внутренних органах, называется *септикопиемией*.

Различают сепсис, вызванный грамположительными (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательными микроорганизмами (эшерихии, клебсиеллы, протей, синегнойная палочка).

Особняком стоит очень тяжело протекающий анаэробный сепсис. Очаги, откуда происходит проникновение возбудителей (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridia*) в кровь, находятся обычно в ротоглотке или в брюшной полости. Клинические проявления анаэробного сепсиса: изнуряющая гектическая лихорадка и симптомы интоксикации, лейкоцитоз, часто желтуха, тромбофлебит, образование абсцессов во внутренних органах.

Предрасполагающими факторами служат травмы и операции, особенно на органах брюшной полости, прием массивных доз антибиотиков с профилактической целью перед операцией. Для клостридиальной септицемии, которая нередко развивается после родов, характерны внутрисосудистый гемолиз, поражение почек, артериальная гипотензия, шок.

Следует упомянуть об иммунодефицитах и применении иммунодепрессантов, особенно кортикостероидных гормонов, как предрасполагающих факторах бактериемии.

2.1. ВОЗБУДИТЕЛИ СЕПСИСА

Возбудителей сепсиса условно разделяют на две группы: 1) грамположительных; 2) грамотрицательных.

Из грамположительных микробов частой причиной сепсиса является стафилококк, особенно золотистый — *Staphylococcus aureus*. Очагами инфекции являются остеомиелиты, абсцессы и другие гнойно-воспалительные процессы. Стафилококковая бактериемия нередко развивается молниеносно с выраженной лихорадкой, тахикардией и последующим шоком. В последние годы стали встречаться и септические состояния, обусловленные коагулазоотрицательными стафилококками — *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*. Эти микробы проникают в кровь с кожи, трансплантатов, при трансфузиях и т.п. Заболевание протекает менее остро.

Гемолитический стрептококк также может вызвать сепсис, хотя реже, чем 20...30 лет назад. Диплококк (пневмококк) служит нередкой причиной гибели молодняка от септицемии, сопровождающейся геморрагиями и поражениями внутренних органов.

Грибы *Candida albicans* попадают в кровь при интенсивном лечении антибиотиками, кандидозе внутренних органов, дисбактериозе. Положительная гемокультура служит показателем истощения защитных сил макроорганизма: атипичные микобактерии в последнее время стали выделять из крови, особенно у животных с иммунодефицитами.

Геморрагическую септицемию — распространенную болезнь домашних и диких животных, птиц — вызывают *Pasteurella multocida* и *Pasteurella haemolytica*. Для этой болезни характерны множественные кровоизлияния в подкожной клетчатке, брыжейке, на слизистой кишечника. Из крови пастерелл выделяют в большинстве случаев.

Из грамотрицательных микробов наиболее патогенны эшерихии (39 %), далее клебсиеллы и энтеробактерии (27%), протей (11%) и синегнойная палочка (12%). Источник инфекции — желудочно-кишечный тракт, мочеполовая сфера.

Основными возбудителями анаэробного сепсиса являются бактерии, преевотеллы и клостридии. Очаги, откуда происходит диссеминация инфекции, находятся в ротоглотке или в брюшной полости, например в абсцессах брюшной полости и малого таза.

2.2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика сепсиса заключается в выделении культур микроорганизмов из крови, т. е. получении гемокультур.

Кровь берут асептично из вены в начальной фазе подъема температуры; на пике подъема микроорганизмы отсутствуют. Шерсть

выстригают, кожу тщательно обрабатывают спиртом и йодом. Шприцем набирают 5... 10 мл крови у крупных животных и 2...3 мл у мелких. В последнее время рекомендуют объем крови для посева увеличить до 20...25 мл.

Посев делают непосредственно в 50... 100 мл жидкой среды во флакон. К среде предварительно следует добавлять антикоагулянты: 0,3 % цитрата натрия или 0,1 % оксалата, либо 1 мл гепарина. Для повышения высеваемости в течение 24 ч трижды берут кровь для посева. Флакон выдерживают 10 сут при 37° С. При помутнении бульона делают высев на плотную среду.

В качестве жидких сред для бактериологической диагностики сепсиса обычно используют 1%-й сахарный бульон, сывороточный или соевый бульон. Для диагностики анаэробного сепсиса — среду Китт—Тароцци либо тиогликолевый бульон. Высевы с бульона производят на кровяной агар.

Выросшие колонии отсеивают и идентифицируют культуру. При выделении из крови бактерий определяют чувствительность к антибиотикам и немедленно начинают курс интенсивной антибактериальной терапии. При оценке результатов учитывают количественный фактор.

Изоляция микробов из крови, несомненно, свидетельствует об их этиологической роли. Если изолируют условно-патогенный микроб, подсчитывают количество колониеобразующих единиц (КОЕ). Единичные клетки свидетельствуют о загрязнении посева, обильный рост — о причастности микроба к возникновению болезни. Имеет значение повторяемость изоляции одной и той же культуры и идентичность штамма, выделенного из другого материала от этого же больного животного.

При отсутствии в течение 10 сут роста результат анализа считают отрицательным.

Глава 3

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. ВОЗБУДИТЕЛИ ПНЕВМОНИИ

Бактериологическое исследование. Микрофлора в значительном количестве присутствует в верхних дыхательных путях: слизистой оболочке носа, носоглотки, зева, верхнего отдела трахеи. В легких — альвеолах, мелких бронхах — микроорганизмы отсутствуют.

Микрофлора носовых ходов представлена α -гемолитическим стрептококком, коагулазоотрицательным стафилококком, коринебактериями и др. Микрофлора зева очень разнообразна (по количеству микроорганизмов она уступает только толстой кишке): встречаются β -гемолитические стрептококки, коагулазоотрицательный стафилококк, грамотрицательные кокки, спириллы, актиномицеты.

Материал из верхних дыхательных путей берут стерильными тампонами, избегая прикосновения к слизистой полости рта и языка. При отсутствии секрета ватные тампоны смачивают стерильным физиологическим раствором. Из зева материал забирают слегка изогнутым тампоном на проволоке. Посев делают на 5%-й кровяной агар; чашки инкубируют при 37° С.

Среди заболеваний дыхательных путей основное место занимают пневмонии и бронхиты. В зависимости от этиологического агента различают следующие пневмонии: бактериальные, микоплазменные, хламидиозные, риккетсиозные, грибковые и вирусные. Они отличаются по клиническому течению, симптоматике и исходам. Выбор средств лечения во многом зависит от микроба-возбудителя.

При анализе секционного материала исследуют кусочки ткани пораженного легкого, лимфоузлы корня легкого, селезенку, кровь.

Прижизненная диагностика пневмонии включает просмотр мазков из носа, зева, мокроту, плевральный экссудат, реже — биоптатов легких и аспиратов трахеи и бронхов. Для выделения возбудителя пневмонии обязательно делают посев крови на гемокультуру.

Материал доставляют в лабораторию не позже чем через 2 ч с момента взятия.

Возбудители пневмонии. На первом месте среди возбудителей бактериальной пневмонии стоит диплококк (пневмококк), затем стафилококки, стрептококки и грамотрицательная флора — клебсиеллы, эшерихии, гемофилы. Заражение чаще всего происходит воздушно-капельным путем.

Схема исследования на пневмококк включает следующие этапы: микроскопия мазков из патологического материала, окрашенных по Граму и на наличие капсулы;

посев на кровяной агар, а при исследовании крови — на сывороточный бульон;

биопроба на белых мышах. Этот метод эффективен при анализе загнившего материала от павших животных.

Разработаны также ускоренные способы диагностики: реакция коагуляции (РКОА), реакция латекс-агглютинации (РЛА), метод флуоресцирующих антител (МФА) и встречный иммуноэлектрофорез (ВИЭФ). Они позволяют дать ответ через несколько часов.

Простой и доступный метод окраски мазков по Граму и на капсулу дает ценную первичную информацию и определяет дальнейший ход анализа. Если в мазках обнаруживают грамположительные капсульные диплококки, то это чаще всего указывает на пневмококковую природу заболевания. Если преобладают грамотрицательные палочки, то причиной пневмонии являются гемофилы, клебсиеллы и эшерихии. Наличие крупных дрожжеподобных почкующихся клеток, нитей мицелия или конидий с конидиеносцами свидетельствует о грибковой природе заболевания. Наконец, в случае отсутствия или малого количества бактериальной флоры этиологическим фактором пневмонии вероятней могут быть микоплазмы, хламидии, риккетсии или вирусы; для подтверждения диагноза следует в первую очередь использовать серологические методы.

С середины 50-х гг. XX в. повысились частота выделения золотистого стафилококка, хотя ранее этот микроб не считался важным этиологическим агентом пневмонии. Особенность стафилококковой пневмонии заключается в значительной деструкции легочной ткани с образованием абсцессов легких и бронхоэктазов. Высеять материал при подозрении на стафилококк наряду с кровяным агаром рекомендуют на желточно-солевой и молочно-солевой агар.

Исход болезни с образованием абсцесса легкого также имеет место при пневмониях, которые вызываются *Klebsiella pneumoniae* — капсульной грамотрицательной палочкой (старое название — палочка Фридендера). Для изоляции других агентов пневмонии — гемофилов — наряду с кровяным агаром используют «шоколадный» агар. Гемофилы под микроскопом выглядят как мелкие грамотрицательные палочки, часто имеющие микрокапсулу. Иногда могут встречаться нитевидные формы.

Возбудителем гемофильной плевропневмонии, которая поражает свиней, является *Haemophilus pleuropneumoniae*: на кровяном агаре он образует мелкие, гладкие, выпуклые колонии с зоной гемолиза (Н. А. Радчук, 1991). Возбудитель гемофильной плевропневмонии в отличие от *H. parasuis*, обладая гемолитической и уреазной активностью, образует колонии вблизи роста «бактерий-кормилок» (стафилококка или негемолитической кишечной палочки); на средах без «кормилок» культура может не расти.

Из носоглотки собак, кошек и кроликов выделяют *Bordetella bronchoseptica*, которая вызывает бронхосептикоз, по клинической картине напоминающий коклюш (бордетеллиоз, кашель псарен).

У собак при этой болезни меняется «голос»: становится хриплым, появляется одышка, кашель принимает пароксизмальный характер, наблюдается гипоксия.

B. bronchoseptica — подвижная, мелкая грамотрицательная палочка; при окраске метиленовым синим характерна биполярность. Лучшие среды роста: среда Борде—Жангу (картофельно-глицериновый агар с кровью), а также угольно-красный агар с селективной добавкой — цефалексином. Культивирование при 37 °С в аэробных условиях. Колонии мелкие, блестящие с ртутным отливом; вокруг зона гемолиза. Возбудитель бронхопневмонии — неферментирующий микроорганизм (за исключением глюкозы и лактозы). Образует каталазу, оксидазу и уреазу. Окончательная идентификация с помощью РА; разработана ПЦР.

В стационарах при внутрибольничной инфекции регистрируют пневмонии, которые вызываются эшерихиями, энтеробактериями, протеем, морганеллами и синегнойной палочкой. Особенность этих бактерий заключается в том, что они обладают множественной лекарственной устойчивостью к следующим антибиотикам: гентамицину, канамицину, ампициллину, цефалоспорином, тетрациклину. Поэтому выбор адекватных средств лечения этих пневмоний представляет большую и трудную проблему.

У молодняка воспаление легких, вызванное кишечной палочкой и другими грамотрицательными бактериями, составляет 15 % случаев всех пневмоний.

Необходимо выделить отдельную группу возбудителей, которые вызывают пневмонию как форму инфекционного заболевания: легочную форму сибирской язвы, антропозоонозной чумы, туляремии. Значение этих форм особенно повысилось в последнее время в связи с возросшей угрозой международного биотерроризма. Заболевания протекают крайне тяжело и дают высокую летальность.

Для лабораторного подтверждения в первую очередь следует использовать быстрые и точные методы гено- и иммунодиагностики: ПЦР, МФА и ИФА.

Для лабораторной диагностики легочного микоплазмоза крупного рогатого скота и птиц рекомендуют использовать иммунологические методы. Из экспрессных методов применяют МФА, из обычных серологических реакций — РСК и РИГА. Соответствующие диагностикумы выпускает промышленность.

Значение патогенных хламидий в этиологии легочных заболеваний животных и птиц весьма велико. Давно была выяснена роль *Chlamydia psittaci* — возбудителя орнитоза, распространенной инфекции диких и домашних птиц: голубей, попугаев, уток, индеек. Возросло значение *C. pecorum* — возбудителя хламидиоза животных. Хламидий вызывают разнообразные поражения, в том числе респираторных органов. Заражение происходит аэрогенным или алиментарным путем. Кроме пневмоний могут наблюдаться бронхиты, гриппоподобные заболевания. Культуральная диагностика хламидиозов доступна крупным специализированным лаборато-

риям, в основном вирусологическим. Поэтому вся практическая лабораторная диагностика этой группы заболеваний осуществляется с помощью серологических методов: РСК, РИГА, МФА, ИФА.

Для диагностики орнитоза применяют также аллергическую пробу с орнитозным антигеном, которая обеспечивает выявление 95 % случаев инфекции.

Из группы риккетсиозов с легочной патологией следует отметить Ку-лихорадку, которую вызывает *Coxiella burnetii*. Болеют все основные виды сельскохозяйственных животных, но чаще мелкий и крупный рогатый скот, который заражается трансмиссивно, алиментарно или контактно. Поскольку возбудитель отнесен к опасным микроорганизмам, вся работа по его изоляции и идентификации осуществляется в специализированных лабораториях, имеющих разрешение. В практических условиях диагноз Ку-лихорадки подтверждают серологически: РСК, МФА, ИФА.

Большую группу респираторных инфекций составляют легочные плесневые микозы: аспергиллез, мукозоз. Инфицирование спорами грибов происходит аэрогенно при вдыхании их из заплесневелого сена, соломы, зерна.

Заражение кандидозом происходит эндогенно, в результате бесконтрольного, продолжительного применения антибиотиков широкого спектра действия (тетрациклин, левомецетин), а также в результате грубых нарушений правил вскармливания молодняка, которое приводит к дисбактериозу. При актиномикозе также может поражаться ткань легкого с образованием длительно незаживающих свищей с гнойным отделяемым.

Для диагностики глубоких микозов большое значение имеет микроскопия материала. При легочных микозах в препаратах обнаруживают толстые ветвящиеся нити мицелия гриба с головками и конидиями (аспергиллы) либо крупные округлые почкующиеся клетки грибов кандиды и псевдомоний. В случае актиномикоза видны друзы и тонкие грамположительные нити актиномицета. Если в мазке обнаружены микроскопические грибы, то материал лучше высевать на среды Сабуро, Чапека или сердечно-мозговой агар.

Следует учитывать, что в настоящее время участились случаи микозов, связанные с применением гормональных препаратов, иммунодепрессантов, развитием лейкозов и злокачественных опухолей.

В и р у с н ы е в о з б у д и т е л и пневмоний можно разделить на две основные группы:

- 1) миксовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, коронавирусы;
- 2) вирусы простого герпеса, цитомегаловирус.

Особый интерес в связи с недавней сложной обстановкой в мире по так называемой «атипичной пневмонии» представляют коронавирусы. Есть основания предполагать, что атипичную пневмонию вызвал мутант куриного вируса, начавшего свое глобальное наступление из региона Южного Китая.

Для диагностики вирусных респираторных заболеваний используют культивирование на куриных эмбрионах или в культуре клеток с последующей идентификацией вируса с помощью цито-патического эффекта, РТНГА, МФА, РН. Ретроспективная диагностика возможна в РСК и РИГА.

Таким образом, лабораторные методы диагностики пневмоний и всей группы респираторных заболеваний животных имеют большое значение. Многие методы просты и доступны обычной районной лаборатории: окраска мазка по Граму и на капсулы, посев, биопроба. Даже микроскопия окрашенного препарата позволяет обнаружить диплококк, грамотрицательные бактерии, мицелий плесневых грибов и друсы актиномицета. Результаты анализа помогут правильно и своевременно ориентировать врача в выборе эффективного средства лечения.

К более сложным методам иммунодиагностики следует прибегать в случаях хламидиозных или вирусных инфекций. В арсенале биопрепаратов межрайонной лаборатории должны быть тест-системы и диагностикумы для выявления хламидиоза, респираторного микоплазмоза, вирусных инфекций.

Только понимание важности лабораторного подтверждения пневмоний и респираторных инфекций животных позволит резко улучшить качество диагностики и лечения.

Глава 4

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СФЕРЫ

4.1. ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ОРГАНОВ

Моча здорового животного прозрачна (у цельнокопытных — мутная, слизистой консистенции) и не содержит микроорганизмов; рН у плотоядных слабокислая, у жвачных и цельнокопытных щелочная. Однако у самок вследствие анатомической близости наружного отверстия мочеиспускательного канала и анального отверстия в моче иногда могут присутствовать единичные бактериальные клетки.

Наличие микробов в моче называют *бактериурией*; чаще всего она возникает при проникновении возбудителей из очагов инфекции или при травмировании мочевыводящих путей, например вследствие катетеризации. Воспаление мочевыводящих путей сопровождается лихорадкой, ознобом, появлением гноя — *пиурией*.

У животных с уроциститом и пиелонефритом наблюдается учащенное мочеиспускание, тахикардия; в крови лейкоцитоз и анемия. Моча становится мутной, с гнойными хлопьями, иногда с примесью крови — *гематурия*. Запах мочи аммиачный, рН щелочная.

Возбудителями инфекций мочевыводящих путей чаще всего являются грамотрицательные бактерии: кишечная палочка, энтеробактеры, клебсиеллы, протей. Из группы грамположительных — энтерококки, а из грибов — кандиды.

Недавно в качестве возбудителя воспаления мочеполювых органов свиней была описана *Actinobaculum suis* (В. Н. Плешакова, 2001). Возбудитель был выделен из мочи свиноматок и из препуциального мешка хряков. Это грамположительные палочки, которые в патологическом материале располагаются кучками, напоминающими китайские иероглифы, или в виде римской цифры V. Возбудитель неподвижен, спор и капсул не образует; окраска метиленовым синим выявляет метахроматическую зернистость. Культивируют *Actinobaculum suis* в анаэробных условиях на богатых питательных средах: МПБ с мозгом телят, тиогликоловом бульоне, кровяном агаре с глюкозой. Через 2...4сут вырастают белые круглые зернистые колонии с неровными краями. На бульоне образуется пленка и осадок в виде хлопьев. Возбудитель продуцирует уреазу, каталазу; ферментирует до кислоты мальтозу, ксилозу и рибозу.

4.2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

У больных животных 10...20 мл мочи берут в стерильную посуду. У павших животных исследуют участки мочевого пузыря, мочеточников, почек. С помощью стерильного ватного тампона исследуют участки препуциального дивертикула у хряков; пробы спермы доставляют в лабораторию в замороженном виде. Засевают мочу не позже 1 ч с момента взятия. В отдельных случаях ее берут катетером. После центрифугирования из осадка готовят мазки, окрашивают по Граму и микроскопируют.

Питательные среды для посева выбирают в зависимости от того, какая флора преобладает в осадке мочи, но среды Эндо, Левина и кровяной агар следует использовать в первую очередь.

При исследовании мочи желательно проводить количественные высевы. Для этого делают последовательные разведения мочи: цельная, 1:10, 1:100, 1:1000. Затем из каждого разведения на

чашки высевают по 0,1 мл, на следующий день подсчитывают число выросших колоний. Присутствие микроба-возбудителя в количестве $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл и выше доказывает наличие инфекции, а единичные микробные клетки рассматривают как случайное загрязнение.

В последнее время применяют упрощенные методы бактериологического исследования мочи: метод предметного стекла. Вместо чашек используют предметные стекла, покрытые питательной средой. Стекло погружают в мочу, дают ей стечь и инкубируют стекло с агаром при 37 °С.

Метод калиброванных флаконов: используют калиброванные флаконы (30 мл), стенки которых покрыты слоем среды. Во флакон вносят 3...5 мл мочи, ополаскивают стенки, и сосуды инкубируют.

4.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

4.3.1. МИКРОФЛОРА ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Микрофлора половых органов самок. Представлена следующими микроорганизмами: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Spirochetes*, *Veillonella*.

Микрофлора половых органов самцов. В переднем отделе мочеиспускательного канала обнаруживают *Staph. epidermidis* и *Micrococcus*, дифтероиды, микоплазмы. Наличие зеленящих кишечных и анаэробных стрептококков, сарцин необязательно. На внутренней поверхности крайней плоти и на головке полового члена обнаруживают указанные микроорганизмы, а также кислотоустойчивые бактерии, спирохеты и фузиформные бактерии.

Предстательная железа, придаток яичка и семенники стерильны.

4.3.2. МИКРООРГАНИЗМЫ-ВОЗБУДИТЕЛИ

У животных половым путем могут передаваться возбудители кампилобактериоза, бруцеллеза, лептоспироза, листериоза, хламидиоза. Наибольшее значение имеют кампилобактериоз и хламидиоз.

Микроорганизмы рода *Campylobacter fetus* — грамотрицательные бактерии. В этот род входят возбудители 5 видов: *C. fetus*, *C. jejuni*, *C. coli*, *C. sputorum*, *C. concisus*. Внутри вида *C. fetus* различают два подвида: *C. fetus* subsp. *veneralis* и *C. fetus* subsp. *fetus*. Кампилобактеры имеют форму запятой, спирали или штопора. Благодаря гибкому жгутику микроб подвижен, растет в анаэробных условиях при 37 °С на богатых средах — полужидком мясopеченочном пептонном агаре, агаре Мартена, а также на специальных

средах. На ПЖА рост в виде диска или облачка помутнения в верхней части пробирки. Точную идентификацию *C. fetus* производят в РА с диагностическими сыворотками.

4.3.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА

Лабораторная диагностика кампилобактериоза включает два метода: бактериологический и серологический.

Материалом для исследования служат препуциальная слизь, абортirованные плоды, материал из цервикального канала, а также сперма. Слизь из препуциального мешка забирают специальными пробоотборниками. Мазки окрашивают разведенным фуксином и микроскопируют. Поскольку материал содержит контаминирующую флору, для изоляции чистых культур *C. fetus* применяют селективную сафранино-железо-новобиоциновую среду (СЖН): при росте кампилобактеров цвет среды не изменяется, а при росте посторонней флоры цвет ярко-желтый.

Для серологического подтверждения ставят РА с вагинальной слизью. Слизь берут тампоном, отжимают, жидкость центрифугируют: для постановки РА используют надосадочную жидкость. В качестве антигена применяют коммерческий кампилобактериозный диагностикум. Диагностическим титром считается 1:200.

4.3.4. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХЛАМИДИОЗА

Хламидии, которые вызывают поражение полового аппарата у сельскохозяйственных животных, по современной классификации принадлежат к роду *Chlamydophila* и включают следующие виды: *C. pecorum*, *C. abortus*; у морских свинок — *C. caviae*.

Хламидиоз проявляется у крупного рогатого скота и овец абортami и преждевременными отелами и окотами. У свиней основным источником инфекции являются абортirованные плоды, оболочки, плодные воды, а также сперма. Часто наблюдается вертикальная передача возбудителя от свиноматки к плоду. У хряков болезнь протекает в виде орхитов и уретритов.

Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза у животных производится в соответствии с методическими указаниями, утвержденными Департаментом ветеринарии МСХ РФ 30.06.99 №13-7-2/643. Исследованию подлежат соскобы со слизистой гениталий, пробы спермы, абортirованные плоды и плацента, а также материал от павших или забитых животных (семенники).

Материал помещают в пластиковые пробирки с крышками или флаконы с резиновыми пробками и в емкостях со льдом доставляют в лабораторию. Сыворотку крови исследуют дважды: в острый и реконвалесцентный периоды.

Для серологической диагностики хламидиоза применяют в основном РСК (РДСК) и ИФА. В качестве антигена используют специфический хламидиозный антиген. Диагностический титр 1:5—1:10. При положительной РСК или ИФА с сыворотками диагноз считают предварительным.

Для обнаружения хламидий и их антигенов в патматериале из классических методов иногда используют метод световой микроскопии при окраске по Романовскому—Гимза. Однако ввиду очень малых размеров хламидий учет результатов световой микроскопии затруднителен.

Чаще применяют прямой или непрямой методы флюоресцирующих антител. В качестве антител используют моноклональные антихламидиозные иммуноглобулины, меченные флуоресцинизиотиоцианатом, содержащим синьку Эванса. Результат считают положительным, если в препарате обнаруживают элементарные тельца. Они располагаются в основном внеклеточно и представляют ярко-зеленые образования округлой формы размером примерно 0,3 мкм. Внутриклеточные включения в виде ретикулярных телец встречаются в 10 % случаев. При непрямом методе на мазок наносят нефлюоресцирующую хламидиозную сыворотку, а затем окрашивают флюоресцирующей антивидовой сывороткой.

Выделение хламидий осуществимо только в вирусологических лабораториях.

Из методов генодиагностики используется ПЦР с праймерами «Chla». При обнаружении хламидий, их антигенов или ДНК в патматериале диагноз считают окончательным.

4.3.5. ВОЗБУДИТЕЛИ ЭНДОМЕТРИТОВ

При послеродовых эндометритах у свиноматок в образцах цервикальной слизи в микрофлоре преобладают энтеробактерии — *E. coli* (39,6 %), протей (32,4 %), цитробактер (22,8 %), из представителей кокковой группы часто встречаются стафилококки (29,5 %) и стрептококки (25,7 %). Другие микроорганизмы обнаруживают гораздо реже (А. А. Кониная, 2003).

Следует отметить, что эндометриты преимущественно обусловлены ассоциациями микроорганизмов: протей + цитробактер, эшерихии + протей, эшерихии + стрептококки + стафилококки. Возбудители эндометритов в монокультурах выделяются реже.

Основными предрасполагающими факторами, которые способствуют развитию эндометритов у свиней, являются неудовлетворительное санитарное состояние производственных помещений, а также несоблюдение ветеринарных правил при подготовке свиноматок к опоросу.

Послеоперационные инфекции возникают вследствие нарушения целостности кожных и слизистых барьеров во время операции, несоблюдения правил асептики и антисептики во время операции, а также гигиенического режима в операционных и стационарах.

При интубации задерживается выделение слизи в воздухоносных путях, что способствует развитию инфекции. Различные катетеры (мочевые и внутривенные), зонды и дренажные трубки, имплантаты могут быть обсеменены микрофлорой.

Выделяют два типа хирургических инфекций: локальные, обусловленные инфицированием операционной раны и приводящие к развитию местных гнойных инфекций; системные, характеризующиеся развитием септицемии.

Локальные инфекции. Признак микробного обсеменения — гнойное отделяемое. Раны разделяют на четыре категории:

чистые раны, без признаков воспаления;
условно контаминированные, без значительного инфицирования, например при хирургических разрезах на воздухоносных путях и органах ЖКТ;

инфицированные раны со значительным обсеменением, но без гнойного отделяемого;

гнойные раны с наличием обильного гнойного отделяемого.
Абсцессы — форма локализованных инфекций кожи и мягких тканей, которые развиваются после хирургического вмешательства. Характерно скопление гнойного экссудата с образованием свищей. Для абсцесса типична гиперемия, флюктуация и повышение температуры над областью гнойника. Развитие абсцесса сопровождается лихорадкой и лейкоцитозом.

Системные инфекции. Возникают вследствие диссеминации возбудителя гематогенным путем. Наиболее часто наблюдается сепсис (см. гл. 2).

Клиническое проявление локализованных поражений начинается через 4...6 сут после операции. Чаще всего эти процессы вызывают стафилококки — золотистый и эпидермальный (коагулазонегативный).

Инфекции, которые обусловлены грамотрицательными микробами, развиваются через 1...2 нед после операции и проявляются отеками, эритемой, болезненностью при пальпации.

Для поражений, вызванных гноеродным стрептококком, характерно быстрое развитие процесса, лимфадениты и лимфанго-

иты, а также образование пузырей, заполненных кровянистой жидкостью.

Энтерококки часто находятся в ассоциации с грамотрицательными бактериями и способны вызвать сепсис.

Заражение ран почвой или навозом приводит к развитию клостридиальной инфекции. Клинически это выражается крепитирующим отеком мягких тканей и некрозами.

Исследование отделяемого ран. Для взятия материала из ран, содержимого карбункулов, свищей используют стерильные шприцы, пинцеты или стерильные ватные тампоны (из глубоких отделов). После снятия повязки (наклейки) следует очистить поверхность от мази, отмерших тканей и только потом взять материал.

Во время операции хирург берет кусочки измененных тканей с помощью стерильных инструментов. Материал помещают в стерильную посуду (пробирки, чашку Петри или баночку) и доставляют в лабораторию в течение 1 ...2 ч. Посев отделяемого ран с тампона производят непосредственно на кровяной агар, а для исследования на анаэробы — дополнительно на тиогликолевый бульон.

Жидкие пробы рекомендуется засеивать количественно (см. гл. 4). Навеску кусочков ткани в 1 г измельчают в стерильной ступке, а затем делают 10-кратные разведения бульоном; из каждого разведения по 0,1 мл высеивают на чашки. После 24-часовой инкубации подсчитывают число выросших колоний. Уровень обсемененности, равный $1 \cdot 10^5$ КОЕ/г, принимают за критический.

При оценке результатов анализа раневого отделяемого необходимо учитывать следующие обстоятельства:

1) если исследуется материал из закрытых полостей или из глубины раны, то выделенный микроорганизм чаще всего является возбудителем гнойного процесса;

2) если изолируется ассоциация микробов, внимание следует обратить на возбудители, количественно преобладающие в этой ассоциации.

Глава 6

ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДЕЛЯЕМОГО ИЗ ГЛАЗА И УХА*

6.1. МИКРОФЛОРА ГЛАЗА

Микроорганизмы обитают только на конъюнктиве. В отличие от других слизистых оболочек на конъюнктиве количество видов бактерий незначительно. Регулярно выделяют *S. epidermidis*, *Corynebacterium*, представителей группы *Neisseria*, сарцины.

*По С. Нейчеву, 1977.

У отдельных животных на конъюнктиве обнаруживают и другие микроорганизмы, патогенность которых выше: *Staph. aureus*, пневмококки, зеленящие стрептококки, кишечные стрептококки, гемофильные бактерии, микоплазмы, энтеробактерии. Эти микроорганизмы не принадлежат к резидентной микрофлоре. Они присутствуют временно и их выделяют при контрольных исследованиях, например перед оперативным вмешательством.

При различных неблагоприятных внешних условиях перечисленные микроорганизмы более длительно задерживаются в глазах. Устранение вредных факторов приводит к нормализации микрофлоры, но только если конъюнктивы не повреждена. При стойком ее поражении число видов микроорганизмов и их количество значительно возрастают. Более длительное местное и общее применение антибиотиков создает угрозу замещения нормальной чувствительной флоры более устойчивой, т. е. обладающей большими болезнетворными возможностями.

В слезных путях встречаются микроорганизмы, которые обитают в носовых ходах и на конъюнктиве. В отдельных случаях находили микроорганизмы, принадлежащие к составу нормальной флоры конъюнктивы, в передней камере глаза при отсутствии патологических изменений.

Бактериологическое исследование следует начинать с изучения микроскопического препарата, окрашенного по Граму, Циль—Нильсену, Нейссеру или иным способом. Чтобы проследить динамику процесса, следует чаще делать препараты и сопоставлять результаты микроскопии и исследования культуры.

Конъюнктивита. Материал берут непосредственно платиновой петлей или шпателем, чтобы можно было весь, нередко скудный, секрет использовать при исследовании. Когда секреция более обильная, используют ватный тампон.

Край век. Корочки удаляют пинцетом. Берут материал из язвочек у основания ресниц. Выдергивают несколько ресничек.

Слезные мешки. Выделяемый при массаже секрет берут пипеткой или ватным тампоном.

Роговица. Материал на исследование берут платиновой петлей или другим подходящим инструментом после обезболивания.

Передняя камера глаза. Пунктировать может только специалист.

Заболевания конъюнктивы. Большинство известных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов вызывают конъюнктивиты. При микробиологическом исследовании конъюнктивы выявляют самые разнообразные микроорганизмы: пневмококки, α - и β -стрептококки, кишечные и анаэробные стрептококки, *S. aureus*, микроорганизмы группы *Neisseria*, гемофилы, *Moraxella*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus*, *Ps. aeruginosa*, *List. monocytogenes*, *F. tularensis*, *M. tuberculosis*, *C. albicans*. Уместно провести исследования на хла-

мидии, вызывающие инклюзионный конъюнктивит самостоятельно или в связи с цервицитом и уретритом.

Staphylococcus aureus, попадая на здоровую конъюнктиву, может оставаться там на некоторое время и размножаться, не вызывая нарушений. Он вызывает конъюнктивит в связи с механическими, химическими раздражениями. У новорожденных стафилококк попадает на конъюнктиву от взрослых носителей. Его обнаруживают и в других органах: в носовой и ротовой полостях.

Listeria monocytogenes выделяют в редких случаях при острых или подострых конъюнктивитах. Поражаются и слезные железы. Вызывает экспериментальный конъюнктивит у подопытных животных.

Escherichia coli, *Klebsiella*, *Proteus*, *Ps. aeruginosa* выделяют при конъюнктивитах у новорожденных, как следствие инфицирования во время родов и отсутствия иммуноглобулинов против этих микроорганизмов. У взрослых животных они встречаются при наличии предварительного поражения конъюнктивы вредными химическими веществами и физическими воздействиями.

Moraxella — микроорганизмы этой группы часто вызывают так называемые «конъюнктивиты наружных уголков глаз». Они встречаются чаще, чем их диагностируют (из-за сложностей выращивания). Диагностически важно обнаружить грамотрицательные диплобактерии в микроскопическом препарате.

Clostridium perfringens иногда выделяют при геморрагическом конъюнктивите, обычно вместе с другими микроорганизмами.

Заболевания век. При инфицировании желёзок края век (ячмень, мейбомит) чаще выделяют *S. aureus*. Исследуют гнойный секрет — желательно из нескрывшейся желёзки.

При блефарите из края века или корня волоска ресницы чаще всего изолируют *Staph. epidermidis* и реже *Staph. aureus*, а иногда кандиды.

При гангрене и некрозе век из секрета под некротизированной кожей можно выделить Р-гемолитические стрептококки, *Staph. aureus*, пневмококки. Тяжелое развитие процесса иногда обусловлено каким-то основным заболеванием (лейкемия, диабет).

Сибиреязвенная бацилла также вызывает тяжелый некроз. Сравнительно редко наблюдают другие инфекции — газовая гангрена и актиномикоз, которые не ограничиваются только охватом век глаз.

Заболевания роговицы. При них выделяют микроорганизмы, которые служат причиной возникновения конъюнктивитов: чаще пневмококки, реже — Р-гемолитические стрептококки, гноеродные стафилококки, *Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*. Важным условием для развития инфекции является нарушение целостности роговицы. Допускают, что ограниченное число микроорганизмов (например, возбудитель туляремии) может проникнуть через неповрежденную роговицу. *Ps. aeruginosa* вызывает более тяжелое пора-

жение роговицы, чем многие микроорганизмы за счет протеолитических энзимов.

При микробиологическом исследовании кератитов необходимо обращать внимание на микотические агенты, которые встречаются все чаще ввиду местного применения антибиотиков и кортикостероидных препаратов. Кератиты также связаны с травмами, влажным климатом, возникают при загрязнении сеном, соломой, навозом и почвой.

Выделяют следующие грибы: аспергиллы, пенициллиумы, нокардии, мукоцы, кандиды и др. Своевременное диагностирование имеет большое значение для лечения, так как на указанные микроорганизмы, за исключением нокардий и актиномицетов, антибиотики не оказывают воздействия. Против кандид применяют нистатин, а при подозрении на диссеминирование инфекции — амфотерицин В.

Mycobacterium fortuitum из группы атипичных кислотоустойчивых бактерий может вызвать трудно поддающиеся лечению кератиты после ранения, при наличии язв или кератоконуса.

Заболевания глазного яблока. Инфицирование наступает при нарушении целостности глазного яблока и гематогенным путем. Нормальная для конъюнктивы флора может оказываться патогенной для внутренних отделов глаза. В них могут проникнуть все микроорганизмы, которые вызывают конъюнктивиты и септические процессы. Опасность внесения микроорганизмов существует при операциях после продолжительного лечения антибиотиками, при бактериальных и септических состояниях. Уместно напомнить, что после удаления хрусталика глаза инфекции встречаются очень редко.

При проведении микробиологического исследования необходимо учитывать также наличие *C. albicans*, микоплазм, *Bacteroides*, фузиформных бактерий, анаэробных кокков. Возбудители газовой гангрены, как и некоторые другие микроорганизмы, могут образовывать газ в передней камере глаза. Микотические возбудители могут вызывать гранулематозные увеиты.

Используемые в офтальмологической практике антибиотики создают, особенно при субконъюнктивальном применении, условия для достижения хороших лечебных концентраций во всех тканях, за исключением хрусталика глаза и отчасти стекловидного тела.

Заболевания слезного мешка. В секрете из воспаленного слезного мешка чаще всего обнаруживают *S. aureus*, *S. epidermidis*, α- и β-гемолитические стрептококки, *Neisseria*, *E. coli*, *Proteus*, *Ps. aeruginosa*, туберкулезные микобактерии. Также иногда выделяют кандиды, нокардий, актиномицеты, плесневые грибы.

Проводить исследования для выявления наличия туберкулезных микобактерии, актиномицетов, нокардий и кандид необходи-

мо в тех случаях, когда при стойкой воспалительной реакции обнаруживают только нормальную микрофлору.

В ряде случаев микробный компонент не играет важной роли. Находящиеся в секрете, количество которого повышено, микроорганизмы преимущественно вегетируют или же вызывают воспалительный процесс.

Заболевания глазницы. При инфекции в глазнице чаще всего выделяют *S. aureus* и β -гемолитические стрептококки, анаэробные бактерии, как и грамотрицательные бактерии кишечной группы. Нередко процесс связан с заболеваниями околоносовых полостей, кожи, глотки, мозговых оболочек и других органов, которые вследствие этого подлежат микробиологическому исследованию. Необходимо иметь в виду возможность бактериемии.

6.2. МИКРОФЛОРА УХА

Резидентная микрофлора. В наружном слуховом проходе находятся микроорганизмы, которые являются одновременно и обитателями кожи: *S. epidermidis* и *Corynebacterium*, сарцины. В среднем ухе микроорганизмы отсутствуют, но иногда они проникают через евстахиеву трубу (там они быстро уничтожаются). Острые и хронические воспалительные процессы в носоглотке благоприятствуют более пассивному проникновению микроорганизмов в среднее ухо и увеличивают вероятность развития отита.

Ушная сера (сухая и влажная) обладает антимикробными свойствами за счет лизоцима и иммуноглобулинов.

Для взятия материала используют стерильные тампоны. При наличии более скудного секрета вводят вглубь слухового прохода марлевую салфеточку и после ее пропитывания секретом удаляют.

Материал на исследование из мастоидных клеток берут во время операции.

Заболевания наружного слухового прохода. При этих заболеваниях выделяют различные микроорганизмы. *S. aureus* обнаруживают при фолликулитах и фурункулах, β -гемолитические стрептококки — при роже. Смешанную флору из коагулазоотрицательных стафилококков, стрептококков, дифтероидов и грамотрицательных бактерий (*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*) выделяют при экземе, себорейном дерматите. В условиях высокой влажности и жары рН ушного содержимого из кислого изменяется в щелочную сторону, что предрасполагает развитие кишечных бактерий.

Аспергиллы изолируют при отомикозе. Плесневые грибы обнаруживают в слуховом проходе и при недостаточном соблюдении гигиены. Иногда поражение охватывает и соответствующие лимфатические узлы.

Заболевания среднего уха. Острые отит. При нем выделяют следующие микроорганизмы: пневмококки, *N. catarrhalis*, *S. aureus*, β -гемолитические стрептококки, *H. influenzae*, анаэробные кокки, *Bacteroides*.

Обычно выделяют только один микроорганизм; редко два или более одновременно.

У новорожденных отит развивается как признак генерализованной инфекции. Ввиду того что иммунная защита против грамотрицательных бактерий в этот период особенно слабая, развиваются инфекции, обусловленные наличием *E. coli*, *Klebsiella*, а также *S. aureus* и пневмококков.

Хронический отит. При этом заболевании присутствует иная микрофлора: чаще микроорганизмы группы *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Bacteroides*. Гораздо реже — пневмококки, стрептококки, гемофилы.

Большинство возбудителей хронических отитов принадлежат к грамотрицательным бактериям кишечной группы. В отличие от острого отита при хроническом могут быть выделены два микроорганизма. Ввиду хронического течения процесса и длительного лечения микрофлора часто изменяется. Условия для смены микрофлоры создаются при интеркуррентных заболеваниях верхних дыхательных путей и других факторах, которые воздействуют на общее состояние больного. В результате лечения антибиотиками, проводимого в соответствии с антибиотикограммой, состояние животного временно улучшается. Секреция прекращается или уменьшается в значительной мере, но при новом обострении происходит смена микроорганизма и восстановление процесса.

Наиболее характерным возбудителем хронического отита является *Ps. aeruginosa*. Его очень часто выделяют при продолжительных отитах. Он устойчив к большинству антибиотиков.

В некоторых случаях необходимо проводить исследование для выявления туберкулезных микобактерий. Выделение их необходимо сочетать с клиническими данными. Присутствие другой флоры может стать причиной толкования процесса в ином аспекте.

В отдельных случаях выделяют сальмонеллы, *Serratia marcescens* и другие микроорганизмы. При ранении среднего уха чаще всего обнаруживают смешанную флору. Позднее инфекция развивается как типичный хронический отит.

Респираторные вирусы также вызывают отиты. Если выздоровление не наступит в короткий срок, к процессу присоединяются бактерии, которые начинают определять характер клинической картины. Заболевание продолжается как бактериальный отит.

При мастоидитах в микробиологическом исследовании выделяют микроорганизмы, являющиеся возбудителями отитов. При этом необходимо иметь в виду и аспергиллез.

Глава 7

НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ДИСБАКТЕРИОЗ. НЕКОТОРЫЕ МАЛОИЗВЕСТНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

С современных позиций нормальную микрофлору следует рассматривать как совокупность множества микроорганизмов, характеризующуюся определенным составом и занимающую тот или иной биотоп в организме животных и человека. В любом микробиоценозе следует различать постоянно встречающиеся виды микроорганизмов, так называемые характерные виды (автохтонная флора), добавочные и случайные виды (транзиторная, или аллохтонная, флора). Количество характерных видов всегда относительно невелико, зато численно они представлены наиболее обильно. Самые сложные микробиоценозы у млекопитающих — это микрофлора желудочно-кишечного тракта. На примере кишечной экологической системы показано существование весьма сложной и разветвленной кооперации между населяющими кишечник популяциями микроорганизмов. Недостаток или избыток того или иного субстрата или метаболита служит толчком для усиленного роста или гибели соответствующего звена экологической системы.

Выявлены некоторые общие закономерности заселения организма человека и животных микроорганизмами. Наиболее полно этот процесс исследован в желудочно-кишечном тракте. Установлено, что в первые часы и дни в кишечнике новорожденных преимущественно присутствуют микрококки, стафилококки, энтерококки, клостридии. Затем появляются энтеробактерии, в первую очередь кишечные палочки, лактобациллы и бифидобактерии. Со временем в кишечнике обнаруживают неспорозные облигатно-анаэробные бактерии (бифидобактерии, зубактерии, бактериоды, пептококки, спириллы), которые начинают доминировать. В первые 2...3 нед жизни состав микрофлоры подвержен значительным колебаниям. Нормальная микрофлора, схожая с таковой у взрослых особей, обычно устанавливается к концу первого месяца после рождения.

В полости рта встречаются более 300 видов микроорганизмов. Их количество в слюне достигает 10^9 КОЕ/мл; соотношение анаэробов и аэробов составляет 10:1.

Микроорганизмы в верхнем отделе кишечника отличаются от таковых нижнего отдела. В желудке и тонкой кишке микрофлора аналогична микрофлоре полости рта; ее концентрация не превышает в норме 10^5 КОЕ/мл. Особенно обильна микрофлора толстого кишечника; содержание бактерий достигает 10^{12} КОЕ/мл. Здесь обнаружены более 500 видов бактерий, число анаэробных микроорганизмов в 100... 1000 раз превышает количество аэробов.

Видовой состав кишечной микрофлоры представлен следующими микроорганизмами:

полость рта: *Actinomyces*, *Arachnid*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Spirochetes*, *Streptococcus*, *Veillonella*;

желудок: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina* и др.;

тонкая кишка: *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*;

толстая кишка: *Acetovibrio*, *Acidominococcus*, *Anaerovibrio*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Butyrovibrio*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Corpococcus*, *Disulfomonas*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Selenomonas*, *Spirochetes*, *Succinomonas*, *Veillonella*, *Vulinella*.

Такие представители микрофлоры, как энтеробактерии, включая кишечную палочку, стафилококки, грибы и другие аэробы, составляют не многим более 1...4%; их принимают как добавочную или случайную микрофлору тела животного.

В зависимости от вида животного скорее может меняться количество микробных групп, но не их состав. Необходимо отметить, что современная микробиологическая техника не позволяет культивировать 7...50% анаэробов, присутствующих в организме животного.

Функции нормальной микрофлоры следующие:

участие в водно-солевом обмене;

участие в обеспечении колонизационной резистентности, иммуногенная роль;

регуляция газового состава кишечника и других полостей организма хозяина;

морфокинетическое действие;

продукция энзимов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов и нуклеиновых кислот;

продукция биологически активных соединений (витамины, антибиотики, гормоны и др.);

участие в рециркуляции желчных кислот, холестерина и других макромолекул;

мутagenная/антимутagenная роль;

детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов;

источник микробных, плазмидных и хромосомных генов.

Представители нормальной микрофлоры способны выступать и как фактор агрессии. Так, установлено, что (β -токсин *Clostridium perfringens* — микроорганизма, постоянного обитателя кишечника животного и человека (в небольших количествах), индуцирует высвобождение катехоламинов, что приводит к повышению кровяного давления.

Представители нормальной микрофлоры при определенных условиях могут выступать в качестве этиологических агентов гнойно-воспалительных заболеваний и способствовать развитию аллергических процессов.

7.1. ДИСБАКТЕРИОЗЫ

Дисбактериозы — нарушения нормального соотношения микробных видов, составляющих микробиоценоз каждого из участников сообщества в организме, является причинами многих патологических состояний. Наиболее часто возникают и тяжело протекают дисбиозы кишечника. Это обусловлено разнообразием и многочисленностью флоры нижних отделов пищеварительного тракта, а также высокой чувствительностью эпителия кишечника к различного рода физическим, химическим и иным воздействиям. Широкое применение антимикробных средств создает такое положение, когда не только снижаются все защитные механизмы организма, но и порой повреждаются анатомические барьеры. Одним из непосредственных результатов этих изменений является заселение кишечника такими видами микробов, которые ранее не были представлены в нормальной микрофлоре человека или животного. Это кампилобактерии, иерсинии, атипичные микобактерии, дрожжеподобные грибы, ротавирусы и др.

Клинически дисбактериоз проявляется развитием диареи, обезвоживанием, потерей электролитов, резким снижением массы тела, адинамией.

Помимо антибиотиков (потенциально) способны вызывать дисбактериоз и другие лекарственные препараты. Это наркотические, рвотные, обволакивающие, адсорбирующие, слабительные, отхаркивающие, желчегонные и другие средства, которые, изменяя моторику кишечника, нарушая образование муцина (место обитания автохтонной микрофлоры), также могут приводить к развитию дисбаланса в составе нормальной микрофлоры. Потенциально дисбиотическими агентами могут быть соли тяжелых металлов, некоторые антигистаминные препараты, лекарства, содержащие эфирные масла, красители, другие антисептики из-за их способности вызывать антимикробный эффект в отношении представителей автохтонной флоры. Ряд химических соединений, используемых в качестве добавок к лекарственным препаратам и пищевым продуктам (нитраты, нитриты, некоторые гормоны, противоопухолевые препараты), под влиянием нормальной мик-

рофлоры могут трансформироваться в промутагены или мутагены и канцерогены. Различные иммуномодулирующие агенты, изменяя общий и локальный иммунный ответ макроорганизма, также могут вмешиваться в систему регуляции взаимоотношений организма хозяина и его микрофлоры.

7.2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСБАКТЕРИОЗА

Для лабораторных исследований фекалии из прямой кишки берут с помощью резиновых трубок — катетеров. После убоя материал можно брать из различных отделов желудочно-кишечного тракта: двенадцатиперстной кишки, тощей и толстой кишок.

Исследование проводят количественно, т. е. делают 10-кратные разведения материала от $1 \cdot 10^1$ до $1 \cdot 10^{10}$ на стерильном физиологическом растворе. Каждое разведение высевают на соответствующие среды, инкубируют, подсчитывают число колоний и делают перерасчет на 1 г фекалий.

Поскольку нормальная флора разнообразна, высевы производят на различные среды, каждая из которых предназначена для отдельных родов микроорганизмов. Бифидобактерии вырастают на среде Блаурока или среде 105 с лактозой. Для придания средам селективных свойств добавляют ингибиторы роста посторонней флоры: для бактериоидов — канамицин, неомицин; для кишечных спирохет — спектиномицин; для анаэробных кокков *Veillonella* — ванкомицин. Для изоляции лактобактерий применяют солевой агар Рогоза или гидролизат молока с мелом. Стафилококки выделяют на желточно-солевом агаре, энтеробактерии — на средах Эндо, Левина, Плоскирева. Для обогащения рекомендуют применять селенитовый бульон, магниевую среду. Дрожжеподобные грибы изолируют на среде Сабуро. Для выделения спорных аэробных палочек материал прогревают при 80°C в течение 30 мин и высевают на МПА.

Исследования проводят целенаправленно для получения основных критериев и показателей, подтверждающих диагноз «дисбактериоз». Результаты исследования считают объективными при анализе роста изолированных колоний, у которых можно изучить морфологию и подсчитать их общее число на чашке Петри. При сплошном росте анализ следует повторить, производя высевы из больших разведений. Обычные энтеробактерии культивируют при 37°C в течение 24...48 ч, бифидобактерии — 48 ч, анаэробы и бактериоиды — 4... 5 сут в анаэроstate, посева на среде Сабуро — 96 ч при 28...30°C. После идентификации производят пересчет содержания микроорганизмов каждой таксономической группы на 1 г исследуемого материала.

К оценке результатов следует подходить осторожно, так как состав кишечной микрофлоры подвержен различным колебаниям;

необходимо отличать истинный дисбактериоз от дисбактериальных реакций (сдвиги в составе микрофлоры незначительны либо кратковременны и не требуют специфической коррекции).

При истинном дисбактериозе нарушение микробного ценоза обычно коррелируется с клиническими проявлениями, и их нормализация достаточно длительно (20...30сут). При выдаче результатов следует указать на наличие или отсутствие патогенной микрофлоры и состав присутствующих микроорганизмов. При подтверждении дисбактериоза указывают следующие параметры:

- 1) содержание общего количества *E. coli*, полноценных в ферментативном отношении;
 - 2) содержание гемолитических *E. coli* (%);
 - 3) присутствие прочих условно-патогенных бактерий (%);
 - 4) наличие ассоциаций грамотрицательных бактерий, плазмokoагулирующего стафилококка и других ассоциаций;
 - 5) присутствие бактерий рода *Proteus*;
 - 6) наличие грибов рода *Candida*;
 - 7) выявление, при отсутствии бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов и прочих в минимальных разведениях фекалий;
 - 8) наличие ассоциаций аэробных и анаэробных бактерий.
- Состав нормальной микрофлоры приведен в таблице 1.

1. Содержание различных бактерий в фекалиях здоровых взрослых млекопитающих и молодняка первого года жизни (по В. И. Покровскому, О. К. Поздееву, 1999)

Бактерии	Количество бактерий в 1 г	
	Взрослые	Молодняк
Бифидобактерий	$10^8 \dots 10^9$	$10^9 \dots 10^{10}$
Бактероиды	$10^9 \dots 10^{10}$	10^8
Лактобациллы	$10^6 \dots 10^7$	$10^6 \dots 10^8$
Молочнокислый стрептококк	$10^6 \dots 10^8$	$10^7 \dots 10^8$
Клостридии	10^5	—
Эшерихии:		
ферментирующие лактозу	$10^7 \dots 10^8$	$10^7 \dots 10^8$
лактозодефектные	$10^5 \dots 10^7$	$10^6 \dots 10^7$
не ферментирующие лактозу	$10^5 \dots 10^7$	$10^6 \dots 10^7$
гемолизирующие	$10^6 \dots 10^7$	$10^6 \dots 10^7$
Виды <i>Proteus</i>	10^4	10^3
Виды <i>Klebsiella</i>	10^5	10^4
Другие условно-патогенные энтеробактерии	10^5	10^4
Прочие грамотрицательные бактерии	10^3	10^3
Золотистый стафилококк	10^3	10^3
Прочие стафилококки	10^4	$10^4 \dots 10^6$
Виды <i>Enterococcus</i>	$10^5 \dots 10^6$	$10^5 \dots 10^6$
Дрожжеподобные грибы	10^4	10^4
Плесени	10^4	10^4

При повторном исследовании следует отразить позитивные или негативные сдвиги; при обнаружении патогенной микрофлоры необходимо изучить ее чувствительность к антибактериальным препаратам. При определении чувствительности надо отдавать предпочтение антибиотикам узкого спектра действия для возможно более избирательного подавления патогенов.

Для лечения дисбактериозов применяют пробиотики.

7.3. ПРОБИОТИКИ

Для лечения дисбактериоза необходимо исправить нарушения микрофлоры за счет введения в кишечник полезных микроорганизмов — бифидо- или лактобактерий, а также назначения средств, способствующих селективному размножению представителей нормальной микрофлоры: олигосахара, пантотенатсодержащие соединения и др. Назначение иммуномодуляторов, например мурамиддипептидов из лактобактерий, способствует выработке секреторных иммуноглобулинов.

Пробиотики — это препараты из живых микроорганизмов или стимуляторов роста микробного, животного или растительного происхождения, оказывающие благотворное влияние на нормальную микрофлору. Из пробиотиков наиболее эффективно и широко применяются в медицине бифидобактерий и лактобактерий.

Микроорганизмы, используемые как пробиотики, подразделяют на четыре основные группы.

1. Бактерии, продуцирующие молочную и пропионовую кислоты (роды *Lactobacterium*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Enterococcus* и др.).

2. Спорообразующие аэробы рода *Bacillus* (*Bac. subtilis*, *Bac. cereus*, *Bac. licheniformis*, *Bac. coagulans*).

3. Дрожжи, которые часто используют в качестве сырья при изготовлении пробиотиков (роды *Saccharomyces*, *Candida*).

4. Комбинация перечисленных микроорганизмов.

Штаммы, которые используют для приготовления пробиотиков, должны отвечать следующим требованиям: быть нормальными обитателями желудочно-кишечного тракта, не обладать патогенными и токсигенными свойствами, переносить воздействие сока желудка и быть метаболически активными в экосистеме кишечника и рубца (для жвачных), обладать способностью к адгезии на эпителии и приживаться в пищеварительном тракте, быть стабильными и способными длительное время оставаться жизнеспособными при хранении в производственных условиях.

Пищевые не перевариваемые в кишечнике добавки, благотворно влияющие на развитие полезной микрофлоры организма человека или животного, относят к **пробиотикам**. При их помо-

щи, т. е. используя определенную диету, можно регулировать микробиоценоз кишечника. Полезные добавки пребиотиков могут содержать специфические вещества, вырабатываемые лактобактериями, которые предотвращают адгезию энтеробактерий и других нежелательных микроорганизмов к эпителиальным клеткам кишечника хозяина, т. е. противодействовать колонизации. В качестве пребиотиков можно использовать олигосахариды, ингибирующие развитие некоторых групп микроорганизмов.

Э у б и о т и к и — фармакопейные бактериальные препараты из живых микроорганизмов, предназначенные для коррекции микрофлоры. Это разновидность пробиотиков. Термин в зарубежной литературе не используется.

Механизм действия пробиотиков. Механизм действия пробиотиков направлен на принудительное заселение кишечника конкурентоспособными штаммами бактерий, пробионтов, которые осуществляют неспецифический контроль за численностью условно-патогенной микрофлоры, вытесняя ее из состава кишечной популяции и сдерживая усиление факторов патогенности у ее представителей. При этом действие микроорганизмов-пробионтов осуществляется по четырем направлениям.

1. Подавление численности нежелательных микроорганизмов. Вызвано прямым антагонистическим действием антибиотических веществ, пищевой конкуренцией или конкуренцией за места прикрепления к кишечному эпителию.

2. Изменение метаболизма бактерий. Влияние одних бактерий на развитие других обуславливается изменением концентрации микробных метаболитов (молочная, уксусная и пропионовая кислоты, диацетил, диоксид углерода, пероксид водорода, бактериоцины, лактобиотики и т. д.).

3. Стимуляция иммунитета. Пробиотики проявляют иммуностимулирующее действие даже в малых дозах, что указывает на тесную связь между иммунным статусом организма и заселением микрофлорой желудочно-кишечного тракта.

4. Детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов. Процесс детоксикации с участием нормальной микрофлоры и пробиотиков идет по нескольким направлениям: образование микроорганизмами метаболитов, которые подвергаются быстрому разрушению в печени; изменение полярности соединений таким образом, что изменяется скорость их выведения в окружающую среду; непосредственное всасывание кишечной микрофлорой токсических продуктов. Доказана антимутогенная роль нормальной кишечной микрофлоры.

В состав пробиотика может входить один или несколько штаммов как одного вида бактерий, так и нескольких разных видов. Возможность использования многовидовых композиций базируется на предположении, что их сложный видовой состав наиболее

полно соответствует естественному составу нормальной кишечной микрофлоры.

Применение пробиотиков для профилактики и лечения желудочно-кишечных расстройств у молодняка позволяет сократить заболеваемость, падеж и повысить прирост массы тела у поросят после отъема.

При включении пробиотиков в комплексные схемы лечения собак при гастрите, диспепсии, парвовирусном и коронавирусном энтерите, кишечной форме чумы плотоядных, а также при различных отравлениях они зарекомендовали себя как средство, восстанавливающее перистальтику и кишечный биоценоз.

Пробиотики способствуют нормализации биохимических показателей сыворотки крови животных, восстановлению кальций-фосфорного отношения, снижению активности щелочной фосфатазы.

У ослабленных животных пробиотики снижают количество рецидивов болезни и повышают сопротивляемость. У поросят и птиц под влиянием пробиотиков быстро восстанавливается кишечный биоценоз, нарушенный вследствие применения антибиотиков. У ослабленных животных они предупреждают развитие феномена транслокации условно-патогенных микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта в органы и ткани.

В настоящее время имеется достаточное количество отечественных и импортных пробиотических препаратов различного видового состава, предназначенных для профилактики желудочно-кишечных заболеваний молодняка животных и птиц (табл. 2).

2. Ветеринарные пробиотические препараты, зарегистрированные в РФ (по Н. И. Малик, А. И. Панину, 2001)

Препарат	Разработчик	Состав
АБК	ФГУ ВГНКИ	<i>L. acidophilus</i>
Апиник®	ФГУ ВГНКИ—НПО «ЦМЭИ»	<i>L. acidophilus</i> , экстракт дрожжей <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Бифидумбак-терин ветеринарный	ФГУ ВГНКИ	<i>Bif. globosum</i>
Лаком	То же	<i>L. acidophilus</i> , <i>P. shermanii</i> , <i>Str. faecium</i> , <i>Str. diacetylactis</i>
Лактицид	»	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>Str. faecium</i>
Саратовская-3	»	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>L. buchneri</i>
Стрепто-бифид®	ФГУ ВГНКИ—НПО «ЦМЭИ»	<i>Bif. globosum</i> , <i>Str. faecium</i>
Интестевит®	То же	<i>Bacillus ssp.</i> , <i>Bif. globosum</i> , <i>Str. faecium</i>
Фагосан®	»	<i>L. acidophilus</i> , <i>Str. faecium</i>

Продолжение

Препарат	Разработчик	Состав
Биосан	Кировский СХИ	<i>L. delbrueckii</i> , <i>L. buchneri</i>
Бифацидобактерин (лактобифадол)	МГЦПБ-ООО «М-ТЕХ»	<i>L. acidophilus</i> , <i>Bif. adolescentis</i>
Бифидумбактерин	АО «Партнер» (Москва)	<i>Bif. adolescentis</i> , <i>Bif. bifidum</i> , <i>Bif. longum</i>
Бифинорм	Брянский СХИ	<i>Bif. adolescentis</i>
Ветом-1	НПЦ «Вектор» (Новосибирск)	<i>Bac. subtilis</i>
Галлиферм	НПО «Биотехнология»	<i>L. acidophilus</i>
Лактоамиловорин	ВНИИФБиП с.-х. животных	<i>L. amylovorus</i>
Бактонеогим	ООО «Веда» (Пушино)	<i>L. acidophilus</i> , <i>Str. faecium</i> , <i>Bif. adolescentis</i> , <i>Bif. globosum</i>
Иммунобак	То же	<i>L. acidophilus</i> , <i>Str. faecium</i> , <i>Bif. adolescentis</i> , <i>Bif. globosum</i>
Лактоферон	»	<i>L. acidophilus</i> , <i>Str. faecium</i> , <i>Bif. adolescentis</i> , <i>Bif. globosum</i>
Ромакол	ВНИИ экспериментальной ветеринарии	<i>E. coli</i> M-17
Савит	НПО «Агробиоцентр»	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Str. faecium</i>
Споровит	ЗАО «Иммунопрепарат» (Уфа)	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus licheniformis</i>
Стрептоэколакт	ВНИИВСГЭ	<i>Str. lactis</i>
Субалин	НПЦ «Вектор» (Новосибирск)	<i>Bac. subtilis</i>
Фитобактрин	НПК «Биофармтокс» (Санкт-Петербург)	<i>Ruminococcus albus</i>
Целлобактерин	ВНИИ с.-х. микробиологии (Санкт-Петербург)	<i>Ruminococcus albus</i>
Продигест	Словения	Экстракт рубца животных
Эсид-пак-уэй	США	<i>Str. faecium</i> , <i>L. acidophilus</i>
Калби-мильх	Германия	<i>Str. faecium</i>
Биоплюс с	»	<i>Bac. subtilis</i> , <i>Bac. licheniformis</i>
Omniflora	Франция	<i>L. acidophilus</i> , <i>Bif. longum</i> , <i>E. coli</i>

7.4. НЕКОТОРЫЕ МАЛОИЗВЕСТНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Возбудитель кишечного кампилобактериоза. В ветеринарии давно и хорошо известен кампилобактериоз (вибриоз), вызываемый *Campylobacter fetus*. При этой болезни, которая передается половым путем, поражаются главным образом гениталии, наблюдаются аборт, бесплодие, рождение нежизнеспособного молодняка, у

домашней птицы — массовый падеж цыплят, у кур-несушек — снижение яйценоскости.

В последнее время внимание привлекает кишечный кампилобактериоз, вызываемый другими видами кампилобактеров — *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, а у собак — *Campylobacter upsaliensis*. Эта инфекция выдвигается на первое место среди острых кишечных заболеваний (ОКЗ), обгоняя сальмонеллез и колибактериоз в Великобритании, Канаде, США и ряде европейских стран. При кишечном кампилобактериозе основными источниками инфекции человека являются сельскохозяйственные животные (свиньи и крупный рогатый скот), а также домашняя птица, а факторами передачи — мясо и мясопродукты, вода и непастеризованное молоко. В РФ в Северо-Западном регионе кишечный кампилобактериоз был выявлен еще в 70—80-е гг. у 10...22 % обследованных больных ОКЗ взрослых и детей.

У свиней *C. jejuni* обнаружен в 83,3 % случаев, у крупного рогатого скота — в 69,3, у кур — в 31 %.

Инкубационный период короткий. Болезнь протекает как острая кишечная инфекция: диарея, фекалии водянистые, иногда зеленоватого цвета, лихорадка. Симптомы дегидратации обычно не выражены. Продолжительность болезни от 24 ч до 3 нед.

Лабораторная диагностика. *C. jejuni* — изогнутые, грамтрицательные, неспорообразующие подвижные микроорганизмы. Могут быть в виде запятой или S-образной формы. Размеры 0,5... 5 мкм. Особенность морфологии кампилобактеров заключается в полиморфизме, в частности способность образовывать кокковидные формы. Кампилобактеры — микроаэрофилы, растут только при пониженной концентрации кислорода; лучше всего — в атмосфере, состоящей из 80 % азота и 10 % диоксида углерода. Оптимальная температура 42° С.

Для изоляции возбудителя используют богатые питательные среды: агар для бруцелл с добавлением 5 % крови барана или эритрит-агар. Допустимо понизить содержание кислорода в емкости с помощью зажженной свечи или специальных пакетов с химическими веществами. Время роста посевов 48...72 ч.

При исследовании фекалий, пищевых продуктов и других контаминированных посторонней флорой объектов используют селективные добавки, которые ингибируют эту флору, не задерживая роста кампилобактеров. В качестве такой добавки можно рекомендовать следующую смесь (на 1 л среды перед розливом в чашки): полимиксин В — 2 мг; рифампицин* — 10; амфотерицин В — 2; фузидин — 2; ристомицин — 10 мг.

C. jejuni образует на средах два типа колоний:

*Рифампицин растворяют в 0,005 мл диметилсульфоксида, остальные антибиотики — в 2 мл дистиллированной воды.

сероватые, плоские, влажные, блестящие, как бы растекающиеся; очень похожи на капли конденсата, не гемолизуют эритроциты;

выпуклые, более плотные, блестящие; эритроциты не гемолизуют.

Точную идентификацию чистой культуры проводят по тестам на оксидазу и каталазу (у кампилобактеров — положительные), дифференциация между *C. jejuni* и *C. coli* — по тесту с гиппуратом натрия (положительный у *C. jejuni*).

Кампилобактериоз собак вызывает *C. upsaliensis*. В Дании, например, он был выделен в 29 % случаев, в Швеции — в 64, в США — в 75%. Большинство инфицированных собак являются бессимптомными носителями; и явные признаки кишечной инфекции проявляются спорадически.

Отличие *C. upsaliensis* от *C. jejuni* состоит в том, что у первого вида более крупные клетки, растет он на дредах без крови при 25, 37 и 42° С в присутствии 3,5 % NaCl или 1 % глицерина. Кроме того, *C. upsaliensis* чувствителен к цефалотину.

Возбудитель дизентерии свиней. Дизентерия свиней вызывается особым видом трепонем — *Treponema hyodysenteriae*.

Болезнь характеризуется геморрагической диареей с некротическими поражениями кишечника. Возбудитель представлен тонкими подвижными нитями длиной 8... 12 мкм с заостренными концами и множеством завитков (8... 12). Трепонемы хорошо окрашиваются, грамотрицательные. Растут на богатых средах с кровью и фетальной сывороткой при 37 °С в анаэробных или микроаэрофильных условиях; срок выращивания не менее 4...8 сут. Колонии диаметром 3...4 мм с зоной гемолиза.

Лабораторная диагностика. Заключается в темнополовой (или фазово-контрастной) микроскопии фекалий либо соскоба со слизистой кишечника с целью обнаружения трепонем. Можно микроскопировать препараты, а также использовать МФА.

Биопробу ставят на кроликах, заражая их внутрибрюшинно. Через 7 сут кроликов забивают, микроскопируют экссудат брюшной полости и материал из тестикул.

Глава 8

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ (ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ) ИНФЕКЦИИ

•

Нозокомиальные, или внутрибольничные, инфекции (ВБИ), согласно определению ВОЗ — это любое инфекционное заболевание, поражающее больного человека (и животное, авт.) в резуль-

тате его помещения в стационар медицинского (ветеринарного, авт.) учреждения с целью лечения. Проблема ВБИ в последние годы становится все более значимой. В Российской Федерации ВБИ переносят 6...8 % пациентов, или 2...2,5 млн больных. Ежегодно, по данным официальной статистики, в РФ в медицинских учреждениях регистрируется 35...50 тыс. случаев ВБИ. По ветеринарным учреждениям такие данные отсутствуют. Преобладают послеоперационные гнойно-септические инфекции (ГСИ) — 24,1%, ГСИ новорожденных и постинъекционные инфекции — 17,4 % (Г. С. Коршунова, 2002). ВБИ характеризуются высокой контагиозностью, возможностью вспышек в любое время года и склонностью к рецидивам.

Среди животных, больных ВБИ, различают две группы.

1. Инфицированные внутри стационара.

2. Инфицированные в условиях амбулатории.

Необходимо выделить также персонал, заразившийся в стационаре или амбулатории от животных.

Главные условия, которые способствуют возникновению и развитию этих инфекций, — это скученность животных, замкнутость помещений и антисанитария, манипуляции (инъекции, катетеризация, эндоскопия), а также оперативное вмешательство, проведенные с помощью недостаточно простерилизованного инструментария и аппаратуры.

Распространению ВБИ способствует нарушение правил асептики, а их соблюдение приводит к разительным результатам. Например, установление воздухоочистительных установок с УФ, строгий контроль за чистотой рук хирурга, систематическое проведение плановой дезинфекции в стационаре снижает уровень ВБИ в 3 раза.

Основными источниками госпитальной инфекции служат больные животные и носители, персонал, лица, привлеченные к уходу за животными (по В. И. Покровскому с изменениями, 1999):

Источник	Роль источника в распространении ВБИ
Больные животные	Основной источник; роль в распространении ВБИ при различных формах и в различных стационарах варьирует
Носители	Преимущественное значение в распространении стафилококковых инфекций, сальмонеллез, колибактериоз
Ветеринарные работники	Чаще бессимптомные носители преимущественно «госпитальных» штаммов; играют важную роль в распространении возбудителей респираторных инфекций (пневмоний, бронхитов); частота носительства до 50 %
Лица, привлеченные к уходу за животными	Большого значения не имеют; могут быть носителями стафило- и стрептококков, энтеробактерий, вирусов

Начало ВБИ внезапное, течение бурное: лихорадка, озноб, в крови — лейкоцитоз. В некоторых случаях симптомы стерты.

Так называемую группу риска составляют животные с иммунодефицитами, наличием инородных тел (катетеры, имплантаты, интубационные трубки). Ожоги также снижают иммунореактивность, нарушают водно-солевой обмен, увеличивают количество Т-супрессоров. Злокачественные опухоли, лучевая и химиотерапия способствуют активизации ВБИ.

Перечислены состояния, которые предрасполагают к развитию ВБИ, и их основные возбудители (по В. И. Покровскому, О. К. Поздееву, 1999)

Состояние	Основные возбудители
Наличие мочево-катетера	<i>Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Proteus</i> го
Оперативное вмешательство	<i>Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Bacteroides, Clostridia, Pseudomonas aeruginosa</i>
Наличие инородных тел (внутривенные катетеры, канюли, протезы и др.)	<i>Staphylococcus, Propionibacterium, Candida, Aspergillus</i>
Прием гликокортикоидов	<i>Staphylococcus, Mycobacterium</i> , грибы

Наиболее частые возбудители ВБИ — стафилококки и стрептококки. Так называемые «госпитальные» штаммы очень вирулентны, полирезистентны к антибиотикам и представляют серьезную проблему для ветеринаров.

В последние годы участились случаи инфекции, вызванной коагулазоотрицательным (по старой классификации — белым) стафилококком, ранее считавшимся непатогенным, а также обращает на себя внимание нарастание случаев изоляции *Serratia marcescens* (по старой классификации — «чудесная палочка»), которая также ранее рассматривалась как сапрофитный микроб. Озабоченность вызывают анаэробные стрептококки (пептострептококки), атипичные микобактерии и грибы.

Необходимо указать, что частота ВБИ нарастает в зависимости от сроков нахождения в стационаре, а также от продолжительности операции. Чем дольше находится животное в стационаре (или подвергается длительной операции), тем больше у него шансов заразиться ВБИ.

Имеет значение роль обслуживающего персонала. Часто персонал не связывает развитие многих заболеваний (воспаления кожи и подкожной клетчатки, пневмонии и др.) с заражением в условиях стационара. Иными словами, по их представлению, причина абсцесса может быть любая, но только не инъекция, выполненная плохо простерилизованным шприцем. Кроме того, персонал часто увлекается профилактическим применением антибиотиков для предотвращения послеоперационных осложнений, что приводит

к формированию полирезистентных штаммов, но отнюдь не предупреждает гнойное осложнение.

Эпизоотологический надзор за ВБИ должен предусматривать следующие мероприятия:

- учет и регистрацию ВБИ;
- анализ заболеваемости по локализации и этиологии;
- анализ заболеваемости и носительства персонала;
- определение видового состава и свойств госпитальных штаммов;
- контроль за эффективностью стерилизации инструментария, растворов лекарственных препаратов, исследование объектов окружающей среды;

соблюдение санитарно-гигиенического режима.

Профилактика ВБИ предусматривает постоянный контроль за санитарным состоянием помещений: генеральную уборку операционного блока — 1 раз в неделю; ежедневную влажную уборку — 2 раза в день. Помещения, требующие особого режима стерильности (операционные, перевязочные, боксы), после уборки и в процессе эксплуатации периодически облучают УФ-лампами.

Глава 9 МИКОЗЫ ЖИВОТНЫХ

Микозы — это заболевания домашних, диких животных и птиц, которые вызываются микроскопическими грибами. От больных животных часто заражается человек, поэтому многие микозы следует отнести к зооантропонозам.

Большинство возбудителей грибковых инфекций принадлежат к условно-патогенным микроорганизмам (например, грибы кандиды*, да, актиномицеты, нокардии). Нередко микозы осложняют основное соматическое заболевание.

Все микозы условно можно разделить на две группы: поверхностные и глубокие. При поверхностных поражаются кожа и ее придатки (волосы, когти, у птиц перья), а при глубоких — внутренние органы. Отметим, что это деление относительно, так как возбудители поверхностных заболеваний при определенных условиях, проникая во внутренние органы, вызывают болезнь.

Трихофития, микроспория и фавус. Эти болезни входят в группу поверхностных микозов. Трихофития (стригущем лишае)

более подвержены крупный рогатый скот, особенно телята, а также овцы и лошади. На коже появляются воспалительные очаги с шелушащейся поверхностью; волосы становятся тусклыми, ломкими, обламываются, образуются участки облысения.

М и к р о с п о р и е й нередко болеют кошки, собаки, пушные звери, а также лошади и мышевидные грызуны. На коже морды, на шее, у основания хвоста образуются очаги облысения; нередко поражаются усы, брови; волосы обламываются.

Ф а в у с (парша) регистрируется чаще среди птиц: кур, индеек, уток. На гребне, сережках образуются скутулы. У основания перьев появляется белый чехол, под которым кожа атрофируется, сальные и потовые железы разрушаются, перья выпадают.

Лабораторная диагностика. Заключается в микроскопии патматериала и его посевах на питательные среды.

Обычно исследуют соскоб кожных чешуек из очага поражения и волосы, которые выдергивают пинцетом. Волосы ножницами режут на кусочки 1...2 мм, чешуйки с помощью иглы помещают на 20 мин в каплю 20%-го КОН для просветления материала. Затем их переносят на предметное стекло, добавляют каплю глицерина, покрывают предметным стеклом и микроскопируют под сухой системой микроскопа (объектив x40).

На препарате отыскивают элементы гриба: споры и мицелий. Споры могут располагаться на поверхности волоса, образуя подобие чехла (экзотрикс) или внутри его (эндотрикс); иногда наблюдается смешанный тип. Мицелий представлен нитями, которые нередко ветвятся. Обнаружение элементов гриба достаточно для подтверждения диагноза «микоз».

Для более точной диагностики прибегают к выделению чистой культуры гриба путем посева на специальные среды. Чаще используют среду Сабуро и сусло-агар. Ввиду того что исследуемый материал обычно контаминирован посторонней флорой, перед посевом к расплавленному агару добавляют антибиотики: пенициллин, стрептомицин (200 ЕД/мл) или левомецетин. В пробирки со скошенной средой помещают маленькие кусочки волос или чешуек на поверхность скола. Выращивание производят при 26 °С в течение 21 сут. Обычно выделение чистой культуры осуществляют в микологической лаборатории.

Для точной идентификации выделенной культуры учитывают: характер мицелия; наличие воздушного и субстратного мицелия и его окраску; наличие конидий и хламидоспор; присутствие артроспор.

Наиболее часто трихофитию вызывают *T. faviforme*, *T. equinum*, *T. mentographites*, микроспорию — *M. canis* и *M. gypseum*; фавус — *Achorion gallinae*.

Кандидоз. Кандидозом чаще поражается молодняк сельскохозяйственных животных и домашняя птица при неправильном

кормлении, авитаминозах, дисбактериозе и бессистемном длительном лечении антибиотиками, особенно широкого спектра действия.

На слизистой полости рта, языка, половых органов появляются плотные наложения молочно-белого цвета, тесно спаянные с подлежащей тканью. При попытке снять эту пленку пинцетом может возникнуть кровотечение. Дальнейшее развитие процесса приводит к поражению кишечника, легких, почек и других внутренних органов и гибели животных.

Возбудителями служат дрожжеподобные грибы кандиды: крупные клетки округлой или яйцевидной формы, размножающиеся почкованием.

Лабораторная диагностика. Заключается в микроскопическом исследовании пленчатых наложений со слизистых оболочек, фекалий, мочи, а в случае гибели животных — внутренних органов.

При микроскопии обнаруживают почкующиеся округлые клетки — бластоспоры, диаметром примерно 5 мкм, а также нити псевдомицелия. Для подтверждения диагноза следует обращать внимание на количество обнаруженных клеток, так как кандиды являются представителями нормальной микрофлоры и обычно присутствуют на слизистых и кожных покровах. Лишь резкое увеличение их числа в исследуемом материале от животных указывает на кандидоз. Наиболее частым возбудителем является *Candida albicans*, хотя другие виды также могут быть причиной заболевания (*C. krusei*, *C. tropicalis* и др.).

Точное определение вида осуществляют в микологической лаборатории на основании следующих признаков: наличие хламидоспор, тип филаментации, сахаролитические свойства.

Плесневые микозы (аспергиллез, пенициллез, мукомормикоз). В клинических проявлениях этой группы микотических заболеваний, а также в патогенезе есть много общего, поэтому их следует рассматривать вместе.

Аспергиллезом преимущественно болеет домашняя птица при аэрогенном инфицировании в результате антисанитарных условий содержания, использования заплесневелого корма, подстилки и др. Поражаются воздухоносные пути, появляется кашель, из клюва и носа выделяется серозная жидкость. При вскрытии в легочной ткани и других органах обнаруживают множество узелков серовато-желтого цвета.

Кроме птиц аспергиллезом болеет крупный и мелкий рогатый скот, обычно ослабленный в результате длительной сопутствующей инфекции, иммунодефицита.

Пенициллезом также болеют ослабленные животные с легочной патологией, но иногда могут регистрироваться и кожные проявления.

Мукоромикозом животные инфицируются нередко аэрогенно, а также в результате травматических повреждений кожных и слизистых покровов.

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика плесневых микозов заключается в микроскопии патматериала. Чаще всего это секционный материал, так как прижизненно точный диагноз ставят редко. При микроскопии обнаруживают широкий ветвящийся мицелий (септированный или несептированный), конидиеносцы с конидиями, нередко спорангии со спорами (при мукоромикозе). Точную идентификацию грибов проводят в микологической лаборатории.

Наиболее частыми этиологическими агентами при аспергиллезе являются *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, при пенициллезе — *P. glaucum*, при мукоромикозе — *M. corymbifera*, *M. racemosus*.

Актиномикоз, нокардиоз, актинобациллез. Актиномикоз, по-видимому, самый распространенный глубокий микоз сельскохозяйственных животных в РФ. Болеют основные виды сельскохозяйственных животных: крупный рогатый скот, свиньи, лошади. Актиномикоз протекает длительно, начинаясь с очагов уплотнения в области головы, нижней челюсти, шеи, которые затем размягчаются, образуя свищи с гнойным отделяемым. В гное можно обнаружить мелкие желтоватые зерна размером с просыное зерно — друзы.

Для этой болезни характерно поражение костей (крупный рогатый скот), а у свиней — миндалин и молочной железы. Часто в процесс вовлекаются легкие.

Актиномицеты, по современным воззрениям, стоят ближе к бактериям, чем к грибам, поэтому иногда болезни, которые вызывают актиномицеты, называют псевдомикозами. Возбудителями болезней животных является *Actinomyces bovis*, а человека — *A. israeli*.

Нокардиоз — болезнь крупного и мелкого рогатого скота, при которой в первую очередь в гнойный процесс вовлекаются лимфатические узлы и сосуды, а также легкие, центральная нервная система и вымя. Лимфатические узлы различной локализации размягчаются, из них выделяется гной. Очень тяжелые формы нокардиоза — легочная (трудно отличить от туберкулеза) и менингеальная. Наиболее часто нокардиоз вызывает *Nocardia asteroides* — аэробный проактиномицет.

Актинобациллез (псевдоактиномикоз) — хроническая болезнь, для которой характерно поражение мягких тканей головы и шеи. В отличие от актиномикоза кости в процесс не вовлекаются. Болеют крупный и мелкий рогатый скот, свиньи.

При актинобациллезе образуются абсцессы в области головы, поражаются язык, подкожная ткань, молочная железа. Характерно системное воспаление лимфатических узлов. В гное истинные

друзы не встречаются, хотя иногда имеются хлопья. Возбудитель — *B. ligniersi*.

Лабораторная диагностика. Подтверждением диагноза актиномикоза главным служит обнаружение друз в гное при микроскопии. Друзы — довольно крупные образования из тонких переплетенных нитей актиномицета в центре, а на периферии видны колбовидные утолщения. Если друзу раздавить между двумя предметными стеклами и окрасить по Граму, то центр окрашивается в фиолетовый цвет, а периферическая часть («дубинки») — в розовый.

Actinomyces bovis — анаэроб, требовательный к питательным средам. Друзы высевают на сердечно-мозговой, кровяной или сывороточный агар. Через 10...14сут выращивания при 37 °С в глущине столбика среды появляются белые колонии диаметром 2...3 мм, состоящие из грамположительных тонких нитей.

Главный признак, дифференцирующий нокардиоз и актиномикоз, состоит в том, что при нокардиозе в патматериале никогда не встречаются друзы. Труднее отличить тонкий кислотоустойчивый мицелий нокардий от туберкулезной палочки, особенно когда нити мицелия распадаются на бациллярные элементы.

Нокардий образуют на среде Сабуро или МПА при 37 °С гладкие или складчатые колонии мягкой консистенции. Иногда наблюдается пигментообразование. При микроскопии патматериала в окрашенных мазках видны тонкие грамположительные нити мицелия и отдельные бациллярные элементы.

В окрашенных мазках из гноя при актинобациллезе видны грамотрицательные палочки и нитевидные формы. Возбудитель растет при 37 °С в аэробных условиях на богатых питательных средах.

Глава 10

АНТИБИОТИКИ И ДРУГИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Химиотерапия — это лечение инфекционных заболеваний химическими препаратами. Первый антимикробный химиотерапевтический препарат сальварсан для лечения сифилиса был предложен в 1912 г. Эрлихом. В 30-е гг. XX в. были разработаны Домагком сульфаниламиды, среди которых хорошо зарекомендовал себя для лечения стрептококковых инфекций красный стрептоцид.

В 1929 г. А. Флеминг открыл пенициллин и началась эра антибиотиков. В нашей стране З. В. Ермольева в годы второй мировой войны получила отечественный пенициллин, который с успехом

применила для лечения раненых. Большой вклад в учение об антибиотиках внесли также Г. Ф. Гаузе, П. Н. Кашкин, А. Н. Красилъников. Все эти ученые стояли у истоков антибиотической промышленности в СССР.

Антибиотики — это один из классов химиотерапевтических веществ; *антибиотикотерапия* — один из видов химиотерапии.

Антибиотики — химиотерапевтические вещества, образуемые микроорганизмами или полученные из иных природных источников, а также их производные и синтетические продукты, обладающие способностью избирательно подавлять в организме больного возбудителей заболевания или задерживать развитие злокачественных новообразований.

По типам антимикробного действия антибиотики подразделяют на бактерицидные и бактериостатические.

Бактерицидное действие характерно для пенициллинов, аминогликозидов, полимиксинов, фторхинолонов и цефалоспоринов. При назначении этих антибиотиков в значительных дозах и благоприятных условиях в организме больного могут быть достигнуты концентрации, достаточные для бактерицидного эффекта. При тяжелых инфекциях (эндокардиты, сепсис, пиелонефриты, остеомиелиты) бактерицидные антибиотики наиболее эффективны, обеспечивают быстрый терапевтический эффект, уменьшая число рецидивов и случаев носительства.

Бактериостатически действуют все тетрациклиновые антибиотики, левомицетин, макролиды в обычно применяемых дозах. Их назначают при лечении «малых» инфекций или в стадии долечивания, после проведения курсов терапии бактерицидно действующими антибиотиками.

Согласно современному взглядам большинство антибиотиков можно разделить на две группы (табл. 3).

1. Антибиотики, эффективность которых зависит от их концентрации. Так, например, фармакодинамической предпосылкой к однократному введению всей суточной дозы аминогликозидов является создание значительных концентраций антибиотиков в крови и очаге инфекции.

2. Антибиотики, эффективность которых зависит от времени, в течение которого их концентрация превышает максимальную подавляющую концентрацию (МПК).

3. Распределение антибиотиков по фармакодинамическим параметрам (по Л. С. Страчунскому, А. А. Муконину, 2000)

Группа	Фармакодинамический эффект	Антибиотики	Цель режима дозирования
1	Зависимый от концентрации бактерицидный эффект	Аминогликозиды, фторхинолоны, азитромицин, ванкомицин, тетрациклин	Достижение максимальной концентрации в крови

Группа	Фармакодинамический эффект	Антибиотики	Цель режима дозирования
2	Зависимый от времени экспозиции бактерицидный эффект	Пенициллины, цефалоспорины, макролиды, клиндамицин	Максимально длительное сохранение препарата в крови и в очаге инфекции в концентрациях выше МПК

Все антибиотики классифицируют по нескольким признакам.

1. По способу получения: природные, синтетические и полусинтетические. Продуцентами большинства антибиотиков являются актиномицеты, плесневые грибы и бактерии.

2. По направленности действия на микроорганизмы: антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, противопротозойные.

3. По химической структуре и механизму действия.

Механизм действия. Каждый антибиотик может подавлять ряд метаболических реакций в зависимости от его концентрации в среде, причем блокирование одной из реакций может привести вторично к подавлению других процессов обмена, что обуславливает множественность точек приложения антимикробного действия препарата. На этой основе построена классификация антибиотиков как специфических ингибиторов некоторых биохимических процессов, происходящих в микроорганизмах и опухолевых клетках.

10.1. ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТочНОЙ СТЕНКИ

10.1.1. ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Природные пенициллины: бензилпенициллин (пенициллин G), а также бициллины и феноксиметилпенициллин. Их рекомендуют использовать только при лабораторно подтвержденных заболеваниях или инфекциях с характерной клинической картиной. Препараты пролонгированного действия (бициллины) не создают высоких концентраций в крови, поэтому их применяют для лечения нетяжелых поражений преимущественно в амбулаторной практике.

Феноксиметилпенициллин показан для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций.

10.1.2. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Полусинтетические пенициллины малотоксичны, легко проникают в ткани и жидкости организма, некоторые из них принимают внутрь.

Препараты I поколения — устойчивые к действию пенициллиназы (метициллин, оксациллин) и аминопенициллины широкого

спектра действия (ампициллин); II и III поколений — карбоксипенициллин (карбенициллин); пенициллины IV поколения — уреидо- и амидопенициллины.

Препараты узкого спектра действия (метициллин, оксациллин) активны в отношении грамположительных микроорганизмов, включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу (β -лактамазу).

Препараты широкого спектра действия — аминопенициллины — активны в отношении грамположительных кокков, грамотрицательных аэробов (кокков, бактерий). Неактивны в отношении пенициллиназуобразующих штаммов. Карбоксипенициллины (карбенициллины), уреидо- или ацилампенициллины (азлоциллины) действуют на грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов, особенно родов *Pseudomonas* и *Proteus*.

10.1.3. ПОТЕНЦИРОВАННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

В связи с увеличением числа бактерий, продуцирующих β -лактамазу, и возрастанием их роли в патологии человека и животных были разработаны потенцированные пенициллины. Помимо пенициллинового кольца эти препараты включают ингибиторы β -лактамаз. Наибольшее распространение нашли клавулановая кислота и сульбактам (комбинация ампициллина с сульбактамом, амоксициллина с клавулановой кислотой).

10.1.4. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Цефалоспорины принято делить на четыре поколения, отличающихся между собой по спектру антимикробного действия. Общая особенность всех цефалоспоринов — отсутствие клинически значимой активности в отношении метициллинрезистентных стафилококков, энтерококков и листерий.

Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефапирин и др.) проявляют активность преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus* spp. и метициллиночувствительных *Staphylococcus* spp. Обладают невысокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, что в настоящее время практически не имеет клинического значения. К цефалоспоринам I поколения чувствительны большинство анаэробов, за исключением *B. fragilis*.

Пероральные антибиотики применяют преимущественно в амбулаторной практике для лечения стрептококкового тонзиллофарингита, инфекций кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести. Основным показанием к применению цефазо-

лина служит предоперационная профилактика; в амбулаторных условиях его используют для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Цефалоспорины II поколения (цефуроксим, цефаклор, цефокситин и др.) несколько уступают препаратам I поколения по активности в отношении грамположительных кокков, но превосходят в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Цефуроксим эффективнее цефаклора в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., некоторых грамотрицательных микроорганизмов (*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *Neisseria*). К препаратам II поколения также проявляют чувствительность *E. Coli*, *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*. Микроорганизмы, продуцирующие β -лактамазы широкого спектра, сохраняют чувствительность в большей степени к цефуроксиму.

Натриевую соль цефуроксима применяют внутривенно и внутримышечно для лечения тяжелой внебольничной пневмонии, поражений кожи и мягких тканей, инфекций мочевыводящих путей и для предоперационной профилактики в хирургии. Цефуроксим (аксетил) и цефаклор применяют внутрь при заболеваниях дыхательных и мочевыводящих путей, внебольничных инфекциях кожи и мягких тканей легкой и средней тяжести.

При воспалении оболочек мозга цефуроксим (натриевая соль) умеренно проходит через гематоэнцефалический барьер. Это единственный цефалоспорин, который выпускают в лекарственных формах для перорального (аксетил) и парентерального введения (натриевая соль).

Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефтизоксим) проявляют высокую устойчивость к β -лактамазам грамотрицательных микроорганизмов. У отдельных препаратов спектр активности имеет особенности. Так, базовые антибиотики III поколения — цефотаксим и цефтриаксон — проявляют высокую активность в отношении *Streptococcus* spp., *S. aureus*, несколько меньшую — в отношении коагулазонегативных стафилококков. Они активны в отношении менингококков, гонококков, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, а также всех представителей семейства Enterobacteriaceae.

Цефтазидим и цефоперазон отличаются выраженной активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов. Но в то же время существенно уступают цефотаксиму и цефтриаксону по активности в отношении стрептококков, проявляют высокую чувствительность к гидролизу β -лактамазами расширенного спектра (БЛРС).

Цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая терапевтические концентрации в ликворе.

Цефотаксим и цефтриаксон широко используют для лечения внебольничных и нозокомиальных инфекций разной локализации как в виде монотерапии, так и в комбинации с антибиотиками других групп. Цефтазидим и цефоперазон показаны для лечения тяжелых инфекций, возбудителями которых являются (или подразумеваются) *Ps. aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии. Цефалоспорины III поколения перорально применяют при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, в том числе у молодняка, беременных и кормящих животных.

Цефалоспорины IV поколения (цефепим) близки к цефалоспорином III поколения. Однако они лучше проникают через цитоплазматическую мембрану грамотрицательных бактерий и обладают высокой устойчивостью к гидролизу хромосомными Р-лактамазами класса С. В результате они могут проявлять активность в отношении *P. aeruginosa* и неферментирующих грамотрицательных бактерий, резистентных к цефтазидиму. Цефепим также активен в отношении микроорганизмов — гиперпродуцентов хромосомных р-лактамаз класса С, например *Enterobacter* spp., *Citrobacterfreundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii* и др. Препарат показан для лечения тяжелых заболеваний разной локализации, вызванных полирезистентной микрофлорой, а также инфекций на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

10.1.5. КАРБОПЕНЕМЫ И МОНОБАКТАМЫ

Карбопенемы обладают очень широким спектром антибактериальной активности и высокой устойчивостью к бактериальным Р-лактамазам. Они высокоэффективны при монотерапии полимикробных, в том числе аэробно-анаэробных инфекций. Карбопенемы применяют при тяжелых внебольничных и нозокомиальных поражениях различной локализации преимущественно в качестве препаратов резерва. Однако при угрожающих жизни болезнях их могут назначать как препараты первого ряда для эмпирической терапии.

Меропенем и имипенем/циластатин близки по спектру действия и фармакокинетическим характеристикам. Имипенем в связи с нейротоксическими свойствами не разрешен для лечения менингита. При инфекциях другой локализации он имеет одинаковые с меропенемом показания к применению и, кроме того, по стоимости лечения имеет существенное преимущество перед меропенемом.

Монобактамы представлены азтреонамом. Из-за узкого спектра антибактериальной активности его используют в качестве препарата резерва для лечения поражений, вызванных аэробной грамотрицательной флорой, в том числе микроорганизмами семейства Enterobacteriaceae и *P. aeruginosa*, включая штаммы, устойчи-

вые к аминогликозидам, уреидопенициллинам и цефалоспорином. При эмпирической терапии тяжелых заболеваний, учитывая узкий спектр действия азтреонама, его назначают в комбинации с препаратами, активными в отношении грамположительных кокков и анаэробов.

10.1.6. БАЦИТРАЦИНЫ

Бацитрацины — пептидные антибиотики. Проявляют бактерицидный эффект, связанный с нарушением полимеризации пептидогликанов за счет подавления функции фосфорилирования липидов. Активность препаратов направлена против грамположительной микрофлоры. Используют препарат при лечении инфицированных ран.

10.1.7. ГЛИКОПЕПТИДЫ

Гликопептиды обладают относительно узким спектром действия на грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы: стафилококки (в том числе метициллинрезистентные), стрептококки, пневмококки, энтерококки, пептострептококки, листерии, коринебактерии, клостридии. В отношении большинства микроорганизмов оказывают бактерицидный эффект, связанный с нарушением синтеза клеточной стенки. На энтерококки, некоторые стрептококки и коагулазонегативные стафилококки действуют бактериостатически.

Гликопептиды — это препараты выбора при инфекциях, вызванных метициллинрезистентными стафилококками, энтерококками, устойчивыми к ампициллину и аминогликозидам. Представитель этой группы — ванкомицин — обладает ото- и нефротоксичностью; может вызывать побочные эффекты со стороны нервной системы, желудочно-кишечного тракта, крови, печени и аллергические реакции.

Гликопептиды хорошо сочетаются по противоинфекционному действию при одновременном введении с рифампицинами и аминогликозидами. Однако следует учитывать то, что аминогликозиды сами обладают ото- и нефротоксичностью. Нежелательно сочетать с полимиксинами, амфотерицином В.

10.2. ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ ФУНКЦИИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

Полимиксины — это группа препаратов, родственных по химическому строению циклическим полипептидам и обладающих сходным биологическим действием. В ветеринарной практике

применяют полимиксин М и полимиксин В, продуцент которых *Bac. polymyxa*. Антибиотики этой группы проявляют активность главным образом в отношении грамотрицательных бактерий: действуют на синегнойную и кишечную палочки, сальмонеллы, пастереллы, расположенные вне клеток и находящиеся как в стадии размножения, так и в стадии покоя.

Полимиксины нарушают проницаемость цитоплазматической мембраны, блокируя фосфолипидные компоненты, что ведет к выходу в окружающую среду водорастворимых компонентов цитоплазмы.

К полимиксинам резистентны кокки, микобактерии, протей.

В обычно применяемых дозах антибиотики этой группы оказывают бактериостатическое действие, а в высоких концентрациях только бактерицидное. Полимиксин довольно токсичен; применяют в основном местно.

Проявляют синергидное действие с рифампицином в отношении *Serratia* spp., с левомицетином или ко-тримоксазолом — в отношении *P. aeruginosa*.

Нежелательно сочетать с аминогликозидами, ванкомицином, амфотерицином В.

Г р а м и ц и д и н ы — это полипептиды, продуцируемые *Bac. brevis*, вызывают нарушение целостности цитоплазматической мембраны. Ограниченно применяют при инфекциях, вызванных грамположительными кокками и бациллами.

10.3. ИНГИВИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

10.3.1. АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Аминогликозиды — это группа антибиотиков широкого спектра действия, представленная препаратами трех поколений. Механизм действия аминогликозидов связан с нарушением синтеза белка.

Аминогликозиды I поколения (стрептомицин, неомицин и канамицин) в настоящее время имеют ограниченное применение. Стрептомицин используют в качестве противотуберкулезного средства в медицине и для лечения инфекционного эндокардита, а также как препарат выбора для лечения бактериальных зоонозов: чумы, туляремии, бруцеллеза. Канамицин применяют парентерально как резервный противотуберкулезный препарат и внутрь для деконтаминации кишечника (в сочетании с эритромицином и полимиксином) перед хирургическими вмешательствами на толстой кишке или для лечения печеночной энцефалопатии. Неомицин в связи с высокой токсичностью используют местно и внутрь по тем же показаниям, что и канамицин.

Период полувыведения всех аминогликозидов при парентеральном введении составляет у взрослых 2...4 ч, молодняка 2,5...4 ч, новорожденных 5...8 ч.

Для аминогликозидов II поколения (гентамицин) и III поколения (сизомицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин) характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae и неферментирующих грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Они активны в отношении стафилококков (кроме метициллинрезистентных штаммов), не действуют на стрептококки и энтерококки (за исключением гентамицина).

Аминогликозиды II поколения применяют в основном при комбинированной терапии в сочетании с Р-лактамами, гликопептидами и антианаэробными препаратами для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита, вызванного зелеными стрептококками.

Аминогликозиды обладают специфической ото- и нефротоксичностью, а также способностью угнетать дыхание вплоть до развития мышечной блокады. Нежелательные реакции во многих случаях можно предупредить путем тщательного расчета дозы с учетом массы тела и факторов риска (в первую очередь нарушение функции почек), снижением доз или увеличением интервалов между дозами, сокращением продолжительности курсов лечения, однократным введением полной суточной дозы. В большинстве случаев необходимо проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

10.3.2. ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Группу тетрациклинов представляют антибиотики широкого спектра действия. Они активны в отношении кокков, клостридий, кишечной палочки, пастерелл, трепонем, амев, бактериоидов, микоплазм, риккетсий, хламидий, бруцелл. Однако тетрациклины не эффективны в отношении протей и синегнойной палочки. Их активность в отношении грамположительных бактерий, как правило, выше, чем против грамотрицательных, хотя может варьироваться в пределах одного и того же вида.

Тетрациклины подразделяют на природные (хлортетрациклин, окситетрациклин, тетрациклин) и полусинтетические (доксициклин, метациклин, морфоциклин). Все тетрациклины имеют одинаковый спектр активности. Перекрестная устойчивость к ним микроорганизмов характерна также для всей группы (кроме миксоцилина).

В ветеринарной практике применяют в основном тетрациклин, окситетрациклин, доксициклин. Содержащий хлортетрациклин

препарат Биовит используют ограниченно, так как он токсичен, не удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кормовым добавкам, и нестабилен при хранении.

К недостаткам тетрациклинов относятся бактериостатический эффект и высокий риск развития побочных реакций. Побочные реакции включают нарушения функций желудочно-кишечного тракта, фотосенсибилизацию, нейротоксичность, отложение тетрациклинов в костной ткани, зубах, костях скелета плода, гепатотоксичность, панкреатит, нарушение белкового обмена, нарастание азотемии при почечной недостаточности, дисбактериоз и суперинфекцию, аллергические проявления и др.

Тетрациклины противопоказаны беременным, при тяжелых заболеваниях печени и почечной недостаточности (кроме доксициклина).

10.3.3. ЛЕВОМИЦЕТИН (ХЛОРАМФЕНИКОЛ)

Левомецетин — антибиотик широкого спектра действия. Эффективен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: эшерихий, сальмонелл, пастерелл, стафилококков, стрептококков, протей. Действует на штаммы бактерий, устойчивых к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. Активен против грамотрицательных анаэробов; неэффективен в отношении клостридий, синегнойной палочки, кислотоустойчивых бактерий.

Длительное применение левомецетина может существенно изменить состав кишечной микрофлоры и привести к развитию дисбактериоза. Противопоказан при заболеваниях почек, микозах, во время беременности, а также при повышенной индивидуальной чувствительности к нему животных.

В ветеринарной практике применяют левомецетин, левомецетина стеарат, левомецетина сукцинат натрия.

10.3.4. МАКРОЛИДЫ

Макролиды — антибиотики, обладающие бактериостатическим действием и преимущественной активностью в отношении грамположительных кокков (кроме энтерококков) и внутриклеточных возбудителей (хламидии, микоплазмы, кампилобактеры). Умеренно действуют на анаэробов (кроме *B. fragilis*). Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H. influenzae* и *Chlamydia pneumoniae*, а кларитромицин — в отношении *H. pylori* и атипичных микобактерий (*M. avium* и др.).

Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum*).

Механизм действия макролидов заключается в нарушении синтеза белка в бактериальной клетке. Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Самые распространенные побочные действия — боли в животе, рвота. Диарея чаще возникает при применении эритромицина, обладающего прокинетическим действием, наиболее редко — спирамицина и джозамицина.

В ветеринарной практике широко применяют эритромицин, тилозин, олеандомицин. Макролиды назначают преимущественно при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей, урогенитальных инфекциях. Комбинированное применение макролидов возможно с (З-лактамами, фторхинолонами, аминогликозидами, рифампицином.

Нежелательно сочетание с линкозамидами, хлорамфениколом.

10.3.5. ЛИНКОЗАМИДЫ

Группа линкозамидов представлена двумя антибиотиками, обладающими узким спектром антимикробной активности, — линкомицином и его полусинтетическим аналогом — клиндамицином. Они оказывают бактериостатическое действие, обусловленное нарушением синтеза белка, в отношении стафилококков (кроме метициллинрезистентных), стрептококков, пневмококков и неспорообразующих анаэробов — пептококков, пептострептококков, фузобактерий, бактериоидов. Клиндамицин обладает умеренной антипротозойной активностью в отношении токсоплазм, пневмоцист.

Линкозамиды применяют преимущественно в качестве препаратов 2-го ряда при инфекциях, вызванных грамположительными кокками и неспорообразующей анаэробной флорой. К ним довольно быстро развивается резистентность, особенно у стафилококков. Резистентность носит перекрестный характер в группе, а иногда — и с макролидами.

При применении линкозамидов, особенно клиндамицина, наиболее часто развивается псевдомембранозный колит. Кроме того, возможны нейтропения, тромбоцитопения, аллергическая реакция.

Комбинированное применение линкозамидов возможно с азтреонамом, бензилпенициллином, аминогликозидами, рифампицином, антисинегнойными цефалоспоридами, фторхинолонами. Однако надо учитывать то, что при совместном применении с

аминогликозидами возможно развитие энтерококковой и кластридиальной суперинфекции.

Нежелательно применять с макролидами и левомицетином.

10.3.6. ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

Единственный представитель группы оксазолидинонов — линезолид. Это первый антибактериальный препарат с принципиально новым механизмом действия, вошедший в практику за более чем 20 последних лет. Линезолид ингибирует биосинтез белка, однако его механизм действия отличается от всех известных ингибиторов этого процесса (макролидов, линкозамидов, левомицетина, тетрациклинов и аминогликозидов), чем и объясняется отсутствие перекрестной резистентности с перечисленными антибиотиками. Блокада синтеза белка происходит на одном из самых ранних этапов — связывания N-формилметионил-tРНК с бактериальной рибосомой. Участок связывания линезолида находится в V домене 23S РНК большой (50S) субъединицы рибосомы.

Наиболее важное практическое значение имеет активность линезолида в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. Препарат проявляет одинаковый уровень активности как в отношении чувствительных штаммов, так и в отношении устойчивых к оксацилину, аминогликозидам, фторхинолонам, макролидам и гликопептидам. Из других грамположительных микроорганизмов к линезолиду чувствительны *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Rhodococcus* spp. Некоторую чувствительность проявляют также отдельные виды микоплазм.

(Определенную степень чувствительности к линезолиду проявляют и некоторые грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis* и *B. parapertussis*. Представители семейства Enterobacteriaceae и *Pseudomonas* spp. к линезолиду устойчивы. Активность линезолида в отношении *Chlamydia* spp. и *Coxiella burnetii* изучена недостаточно.

Значительный интерес представляет высокая активность линезолида в отношении большинства анаэробов (особенно грамположительных *Clostridium perfringens*, *C. difficile*, *Peptostreptococcus* spp.). Несколько менее чувствительны к препарату *Bacteroides fragilis*.

Клиническое значение активности линезолида в отношении грамотрицательных бактерий и анаэробов в настоящее время не определено.

10.4. ИНГИБИТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

10.4.1. ХИНОЛОНЫ

Препараты класса хинолонов подразделяют на четыре поколения:

I поколение (нефторированные): налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидиевая кислота;

II поколение (фторхинолоны): цiproфлоксацин, энрофлоксацин (для инъекций), офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин;

III поколение (фторхинолоны): левофлоксацин;

IV поколение (фторхинолоны): моксифлоксацин.

Однако некоторые исследователи считают такое разделение недостаточно обоснованным и предлагают несколько иную классификацию (табл. 4).

4. Классификация хинолонов (по Л. З. Скала и др., 2004)

Нефторированные препараты	Фторированные препараты	
	не обладающие антипневмококковой активностью	антипневмококковые
Налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидиевая кислота	Норфлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин, энрофлоксацин (для инъекций)	Левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин

Клиническое применение нефторированных хинолонов ограничивается лечением инфекций мочевыводящих путей и кишечника (как правило, в качестве препаратов 2-го ряда), что обусловлено их узким спектром активности, особенностями фармакокинетики и быстрым развитием к ним резистентности микроорганизмов, носящей перекрестный характер в пределах всего класса.

Фторированные хинолоны отличаются широким спектром антимикробного действия, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации. Наличие у ряда препаратов лекарственных форм для внутривенного введения и приема внутрь в сочетании с высокой биодоступностью последних позволяет проводить ступенчатую терапию препаратом однородной группы. Фторхинолоны активны в отношении большинства штаммов грамотрицательных и ряда грамположительных аэробных бактерий, в том числе *E. coli* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M. morgani*, *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp., *Staphylococcus* spp. (кро-

ме MR.SA). К фторхинолонам умеренно чувствительны стрептококки (в том числе пневмококки), внутриклеточные возбудители (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.), *M. tuberculosis*, быстрорастущие атипичные микобактерии.

Фторхинолоны (за исключением норфлоксацина) имеют большой спектр распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Препараты II поколения применяют при внебольничных и нозокомиальных инфекциях разной локализации, препараты III и IV поколений — при инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей.

Фторхинолоны следует с осторожностью назначать молодняку.

Наиболее распространенные побочные реакции — расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, кроме того, аллергические реакции, фототоксические реакции, нарушения со стороны центральной нервной системы, включая судороги.

Что касается устойчивости к фторхинолонам, то у грамотрицательных бактерий в подавляющем большинстве случаев выявляется перекрестная резистентность между пefлоксацином, офлоксацином, цiproфлoксацином, ломефлoксацином, левофлoксацином, спарфлoксацином, гатифлoксацином и моxифлoксацином. Некоторые урoпатогенные энтеробактерии могут быть устойчивыми к норфлoксацину, но сохранять чувствительность к другим фторхинолонам.

У грамположительных бактерий закономерности перекрестной устойчивости между фторхинолонами несколько иные. Штаммы, устойчивые к цiproфлoксацину и офлoксацину, как правило, сохраняют чувствительность к «антипневмококковым» препаратам.

Фторхинолоны можно сочетать с аминогликозидами, пеницилинами, цефалоспоридами, ванкомицином, клиндамицином, метронидазолом, эритромицином. Антагонистический эффект наблюдается при совместном применении с тетрациклинами и хлорамфениколом.

10.4.2. РИФАМПИЦИН

Рифампицин обладает широким спектром антимикробной активности. Действует бактерицидно. Основное клиническое значение рифампицина заключается в действии на *M. tuberculosis*, множественнорезистентные грамположительные кокки. Это противотуберкулезный препарат I-го ряда.

Применяют для санации носителей, лечения стафилококковых инфекций, вызванных коагулазонегативными стафилококками (в сочетании с аминогликозидами, фузидином, ванкомицином, фторхинолонами), при атипичных микобактериозах (в сочетании с этамбутолом), бруцеллезе (в сочетании со стрептомицином и котримоксазолом, последовательно). Гепатотоксические реак-

ции — наиболее частое побочное действие. Обладает высоким потенциалом клинически значимых взаимодействий со многими лекарственными средствами.

Один из основных недостатков рифампицина — быстрое развитие резистентности.

10.5. ДРУГИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

10.5.1. ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОИМИДАЗОЛА (МЕТРОНИДАЗОЛ)

Производные нитроимидазола (метронидазол) проявляют селективный эффект в отношении простейших и облигатных анаэробов (споро- и неспорообразующих). В основе механизма действия — множественные нарушения структуры ДНК микроорганизмов.

10.5.2. СУЛЬФАНИАМИДЫ И ДИАМИНОПИРИМИДИНЫ

Механизм действия препаратов связан с ингибированием синтеза фолиевой кислоты за счет нарушения метаболизма пуринов и пиримидинов.

Сульфаниамиды. Это большая группа антибактериальных препаратов для системного применения. Они оказывают бактериостатическое действие. Спектр активности включает грамположительные (стрептококки, стафилококки) и грамотрицательные микроорганизмы (энтеробактерии), а также грибы. Они активны в отношении некоторых хламидий, простейших (кокцидий, токсоплазм) и актиномицетов.

Диаминопиримидины. В медицинской и ветеринарной практике применяют триметоприм и пириметоприн. Комбинация триметоприм — сульфаметоксазол (бисептол) оказывает бактерицидное действие, хотя оба компонента — бактериостатики. Применяют при инфекциях желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

10.5.3. НИТРОФУРАНЫ

Нитрофураны уступают по клинической эффективности большаиству антибиотиков и имеют значение главным образом для лечения острых неосложненных инфекций мочевыводящих путей (нитрофурантоин, фуразидин) и кишечных инфекций (фуразолидон) в амбулаторной практике.

Потенциально токсичны, могут нарушать функции желудочно-кишечного тракта, печени, нервной системы, вызывать реакции гиперчувствительности, пневмонию, гематологические реакции.

10.6. ПРОТИВОМИКОЗНЫЕ АНТИБИОТИКИ 10.6.1.

АЗОЛЫ

Азолы — это наиболее многочисленная группа синтетических антибиотиков для системного и местного применения: флуконазол, вориконазол, интраконазол, кетоконазол. Механизм действия заключается в ингибировании фермента, катализирующего превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент мембраны клетки гриба; при этом создается преимущественно фунгистатический эффект. Лекарственные средства для местного применения могут создавать высокие локальные концентрации, действуя фунгицидно в отношении некоторых грибов.

Системные азолы активны в отношении большинства основных возбудителей поверхностных и глубоких микозов. Азолы, используемые местно, проявляют активность преимущественно в отношении *Candida* spp., дерматомицетов.

Флуконазол показан для лечения кандидозов, дерматомикозов, а также при эмпирической противомикозной терапии и профилактики глубоких микозов.

Вориконазол применяют при аспергиллезе, кандидозе, фузариозе и для эмпирической противомикозной терапии.

Интраконазол используют для лечения дерматомикозов (средство выбора), кандидозов, аспергиллеза и криптококкоза.

Кетоконазол назначают при поверхностном кандидозе и дерматомикозах, однако ввиду довольно высокой токсичности и нестабильной биодоступности утрачивает свое значение после введения в практику флуконазола.

10.6.2. ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Группа полиеновых антибиотиков включает нистатин, лево-рин, амфотерицин В. Используют как противомикозные препараты. Амфотерицин В применяют для лечения глубоких микозов, но препарат очень токсичен.

Механизм действия: связывание эргостерола цитоплазматической мембраны с последующим выходом низкомолекулярных соединений из клетки.

10.6.3. ДРУГИЕ ПРОТИВОМИКОЗНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Гризеофульвин активен в отношении многих грибов-дерматофитов. Неэффективен в отношении дрожжей, дрожжеподобных и плесневых грибов.

10.7. УСТОЙЧИВОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИМИОПРЕПАРАТАМ

Основные механизмы резистентности микроорганизмов к действию антибактериальных средств включают способность к синтезу ферментов, инактивирующих препарат, и модификацию бактериальных структур, с которыми взаимодействует фармакологический агент. Устойчивость к фармакологическим воздействиям обуславливают естественные (внутренние) и приобретенные факторы. Установлено, что физиологические свойства клеточной стенки некоторых микроорганизмов изначально лимитируют проникновение многих антимикробных агентов внутрь клетки (например, *Pseudomonas aeruginosa*). Впервые явление приобретенной резистентности к различным препаратам привлекло к себе внимание в 50—60-х гг. XX в. после выявления пенициллиназопродуцирующих стафилококков и множественной устойчивости у энтеробактерий.

Выделяют два основных механизма приобретенной резистентности: первый обусловлен мутациями, второй — генетически детерминированной устойчивостью, часто обусловленной наличием плазмид.

Резистентность, опосредованная негенетическими факторами. Может быть связана со снижением как общего числа клеточных лигандов (структур), взаимодействующих с препаратом, так и метаболической активности бактериальной клетки.

1. Метаболическая активность клеток-мишеней изменяется. Большинство антибактериальных средств эффективно подавляет жизнедеятельность лишь активно репродуцирующихся клеток. В латентной стадии большинство микобактерий выживает в тканях в течение многих лет, оставаясь резистентными к химиотерапии, направленной на подавление размножающихся микроорганизмов.

2. Проводимая химиотерапия часто уменьшает число лигандов для взаимодействия. Например, воздействие пенициллинов на некоторые грамположительные бактерии приводит к появлению популяций, лишенных оболочки (L-форм) и поэтому резистентных к действию антибиотиков с подобным механизмом действия.

Генетическая устойчивость. Может кодироваться в хромосомном аппарате бактерий либо опосредоваться плазмидами.

1. Устойчивость некоторых штаммов *M. tuberculosis* и *Streptococcus faecalis* к действию стрептомицина обусловлена мутациями белка в структуре 30S субъединицы рибосомы, служащего лигандом для антибиотика.

2. Изменение структуры поринов в клеточной стенке *P. aeruginosa* нарушает транспорт веществ внутрь клетки, что также ведет к проявлениям множественной резистентности.

3. Мутации в структуре пенициллинсвязывающих белков приводят к повышению устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к пенициллинам.

4. Существенную роль в развитие устойчивости вносят различные модификации в структуре бактериальных энзимов. Изменение структуры ДНК-зависимой РНК-полимеразы обуславливает появление устойчивости к рифампицину у *M. tuberculosis*, трансформация ДНК-гираз опосредует развитие устойчивости некоторых штаммов *E. coli* к хинолонам. Показано, что устойчивость к сульфонамидам и триметоприму часто опосредуют аналогичные механизмы.

Механизм приобретения генов, кодирующих резистентность к химиопрепаратам. Наиболее часто обусловлен переносом плазмид.

1. Плазмиды резистентности — обычно внехромосомные молекулы ДНК (эписомы). Они способны к независимой репродукции и кодируют устойчивость у различных бактерий:

могут включать один и более генов, кодирующих синтез ферментов, обуславливающих инактивацию или модификацию лекарственных препаратов (например, Р-лактамазы, инактивирующие пенициллины и цефалоспорины, или ацетилтрансферазы, нарушающие структуру хлорамфеникола), а также опосредующих быструю элиминацию препаратов (например, тетрациклинов) из клетки. Гены множественной устойчивости могут кодировать транспозоны, интегрироваться в плазмиды;

плазмиды грамотрицательных бактерий, опосредующих резистентности к одному или нескольким препаратам одновременно, а также к ионам тяжелых металлов, определяют как R-факторы (от англ. resistance — устойчивость);

плазмиды способны вызвать состояние эпидемической резистентности передачей соответствующих дочерних популяций плазмид посредством бактериальной конъюгации или трансдукции.

2. Резистентность, опосредованная хромосомным аппаратом, обычно связана с мутациями в локусе гена, кодирующего чувствительность к лекарственному препарату:

спонтанные мутации, наблюдаемые с частотой от 10^{-7} до 10^{-12} , играют очень незначительную роль в формировании резистентности;

на фоне применения антибактериального средства часто имеет место естественная селекция штаммов, способствующая выживанию и последующему доминированию популяции бактерий с хромосомной резистентностью. Подобным путем устойчивость к метициллину вырабатывают некоторые штаммы *Staphylococcus aureus*. Большинство штаммов, устойчивых к метициллину, содержит ген (*mecA*), кодирующий низкий аффинитет пенициллинсвязывающих белков к р-лактамовым антибиотикам. Их появление связывают с селекцией одного или нескольких штаммов-предшественников. Предположительно штаммы-предшественники полу-

чили ген случайно извне, но он стабильно закрепился в генофоре клетки и не передается горизонтально (от бактерии к бактерии через плазмиды).

Механизм формирования лекарственной устойчивости.

Ферментативная инактивация лекарственных препаратов. Реализуется на вне- и внутриклеточном уровне. Изменение активности ферментов связано с мутациями генов, регулирующих их синтез либо с увеличением образования числа копий генов, кодирующих его (амплификация).

1. Р-лактамазы:

грамположительные бактерии секретируют ферменты, гидролизующие р-лактамовое кольцо в окружающую среду, что приводит к снижению концентрации препарата. Для них характерна популяционная резистентность — большая доза инфекционного агента определяет более интенсивное развитие устойчивости. Ферменты кодируют индуцибельные гены, т. е. ферменты более интенсивно синтезируются в присутствии препарата;

грамотрицательные бактерии благодаря особенностям их строения проникают внутрь клетки, где они взаимодействуют с ферментами в периплазматическом пространстве. Проявляют более выраженную резистентность (по сравнению с грамположительными бактериями), не зависящую от дозы инфекционного агента. По специфичности р-лактамазы грамотрицательные бактерии разделяют на пять групп (одни взаимодействуют только с пенициллинами, другие — только с цефалоспоридами, а некоторые — с обоими типами антибиотиков). Синтез ферментов происходит перманентно, вне зависимости от наличия лекарственного средства; кодирующие гены могут располагаться в плазмидах или бактериальной хромосоме.

2. Ацетилтрансферазы, фосфорилазы и нуклеотидазы модифицируют аминокликозиды, препятствуя их связыванию с рибосомами (механизм действия хлорамфениколацетилтрансферазы аналогичен действию ацетилтрансфераз аминокликозидов). Ферменты расположены на поверхности цитоплазматической мембраны и инактивируют лишь часть препарата, проникшую в клетку, так что концентрация препарата в биологических жидкостях снижается незначительно (не более чем на 0,5 %).

Изменения проницаемости клеточной стенки. Способность к проникновению лекарственных препаратов детерминирована самой природой клеточной стенки. Например, большинство антибиотиков легко попадает внутрь грамположительных бактерий, в то время как оболочка грамотрицательных служит барьером для многих из них, в особенности для тех, чьи мишени расположены в цитоплазме, и препараты проявляют выраженную гидрофильность (тетрациклины, аминокликозиды, макролиды и др.).

1. Порины — протеины мембраны грамотрицательных бактерий, опосредующие проникновение многих гидрофильных антибиотиков с Мг около 650 кД; различные факторы (например, мутации) изменяют их структуру и тем самым снижают проницаемость клеточной стенки.

2. Липополисахариды ингибируют проникновение через клеточную стенку гидрофобных (липофильных) антибактериальных агентов. R-формы, лишенные полисахаридной капсулы и содержащие незначительные количества ЛПС, обычно чувствительны к большинству антибиотиков.

3. Изменения электронного транспорта: проникновение аминогликозидов прямо зависит от переноса электрона к атому кислорода. Такие препараты неэффективны против анаэробов и факультативных бактерий, пребывающих в анаэробных условиях (например, при образовании абсцессов). Ферментирующие бактерии (например, стрептококки) также резистентны к их действию.

Прочие факторы. Отмечена способность некоторых бактерий отвечать на фармакологическое воздействие повышением синтеза транспортных белков, выводящих препараты (например, тетрациклины) из клетки. Некоторые микроорганизмы (например, *Streptococcus pneumoniae*) способны трансформировать бактерицидную активность антибиотиков в бактериостатическую; эффект обусловлен снижением проницаемости клеточной стенки и связыванием препарата муреингидралазами (аутолитический фермент).

10.8. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

Существует несколько стандартных тестов, определяющих чувствительность бактерий к химиотерапевтическим препаратам. Выявлена четкая корреляция между данными, полученными *in vitro*, и действием препарата *in vivo*. Установлено, что для проявления удовлетворительного терапевтического эффекта концентрация препарата в сыворотке должна в 2...4 раза превышать его минимальную ингибирующую концентрацию (МИК).

Диффузный метод. Этот метод несколько менее чувствителен, чем метод стандартных разведений, но проще. На практике применяют чаще. Следует учитывать, что скорость диффузии в агаре любого препарата зависит от его структуры, молекулярной массы, наличия примесей, состава и рН среды.

1. **Метод дисков.** Повсеместно применяют модификацию, предложенную Кирби и Бауэром, признанную стандартным тестом. После посева тест-культуры на поверхность агара в чашках размещают диски из фильтровальной бумаги, пропитанные различными антимикробными препаратами (используют коммерчес-

кие образцы, содержащие определенные концентрации). После инкубации при 37 °С в течение времени, необходимого для роста выделенного возбудителя, измеряют диаметр зоны торможения роста и сравнивают с величинами зон задержки роста, указанными в инструкциях, прилагаемых к дискам. На основании сравнения выделенные микроорганизмы относят к чувствительным, умеренно чувствительным или резистентным.

Прежде чем предложить к реализации любой антибактериальный препарат, производитель обязан определить спектр его активности по отношению к тысячам штаммов различных микроорганизмов, учитывая, что фармакокинетические свойства соединения должны обеспечивать поддержание концентраций в сыворотке в 2...4 раза превышающие МИК, в течение длительного времени. Учитывая имеющуюся информацию по средним показателям чувствительности, в большинстве лабораторий при выделении конкретных возбудителей используют определенные наборы дисков.

2. **Исходный метод.** Чашки Петри (желательно со шлифованным дном) заполняют питательной средой (МПА, среда АГВ или любой другой агар, соответствующий питательным потребностям возбудителя, например кровяной) слоем в 4...5 мм. После застывания агар подсушивают в термостате при 37 °С в течение 20 мин. Посев тест-культуры можно осуществлять внесением в смеси с полуостывшим агаром (20^7 клеток/мл); чаще на агар накладывают микробную взвесь (10^5 клеток/мл). После равномерного распределения по поверхности излишки суспензии удаляют, а чашки подсушивают в термостате. В агаре пробивают лунки и в каждую вносят по 0,1 мл раствора исследуемого препарата, после чего инкубируют 18 ч при 37 °С (срок инкубации можно варьировать в зависимости от скорости роста микроорганизмов). Измеряют диаметр зоны подавления роста для каждого препарата.

Метод серийных разведений в жидких средах. Этот метод позволяет установить МИК и минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) препарата для выделенного возбудителя. Исследование можно выполнять в различных объемах питательной среды — от 1 до 10 мл; в качестве питательной среды обычно используют МПБ или любой другой, соответствующий питательным потребностям возбудителя. В пробирках (обычно 8) готовят серию двойных разведений препарата на питательной среде. Концентрация уменьшается соответственно от 128 до 0,06 мкг/мл (базовая концентрация варьирует в зависимости от активности препарата). Конечный объем среды в каждой пробирке составляет 1 мл; контролем служит пробирка с питательной средой. В каждую пробирку вносят по 0,05 мл физиологического раствора, содержащего 10^6 микробных клеток/мл. Пробирки инкубируют 10... 18 ч при 37 °С (или до появления бактериального роста в контрольной пробирке). По истечении указанного срока результаты учитывают по

изменению оптической плотности среды визуально или нефелометрически.

1. МИК соответствует наибольшему разведению препарата, тормозящему рост тест-культуры.

2. МБК определяют при высеве 0,01 мл на плотную среду. Отсутствие роста свидетельствует о бактерицидном действии. После инкубации в течение 18...20 ч выявляют наименьшую дозу препарата, проявляющую бактерицидный эффект; обычно она соответствует либо превышает величины МИК.

Модификация метода, включающая использование МПБ, дополненного глюкозой и содержащего реактив Андраде. Бактериальный рост легко выявляют по покраснению среды в пробирках.

Микрот и I рациональная модификация метода серийных разведений в жидких средах. Предназначена для определения МИК и МБК. Более экономична, так как используют микропланшеты: в каждую лунку вносят по 0,1 мл питательной среды.

Метод серийных разведений в плотных средах. Можно использовать в объемах агаризованной среды (5 или 10 мл). Во многом аналогичен методу разведения в жидких средах, однако определение МБК требует более сложных манипуляций. Готовят двойные серийные разведения препарата от 1 : 10 000 до 1 : 320 000, затем вносят по 1 мл каждого разведения в пробирки, содержащие по 4 мл (или по 9 мл) охлажденного до 45 °С агара (соответствующего питательным потребностям микроорганизма). Манипуляцию проводят одной пипеткой с перенесением препарата от меньшей концентрации к большей. Содержимое пробирки можно быстро внести в чашки Петри либо пробирки «скашивают» до застывания агара. Затем агар засевают исследуемой стандартизированной тест-культурой (петлей или специальным дозатором, засевающим чашку 36 различными микроорганизмами) и инкубируют 18...20 ч при 37 °С. После инкубации определяют МИК по отсутствию роста на чашках (пробирках), содержащих наименьшие концентрации препарата.

Определение чувствительности у анаэробов. Используют сравнительно редко, например при изучении нового препарата, периодическом обследовании микробной флоры в стационарах, иногда индивидуально — обычно при абсцессах головного мозга, остеомиелитах, суставных заболеваниях, инфекциях различных протезирующих устройств или при рецидивирующих бактериемиях. Можно применять практически все вышеупомянутые методы, исключая метод дисков (и используя соответствующую питательную среду). Следует иметь в виду, что устойчивость к р-лактамовым антибиотикам у видов *Prevotella*, *Bacteroides* часто обусловлена как способностью образовывать р-лактамазы, так и гидролизом самих препаратов (например, имипенема). Наиболее употребим метод серийных разведений в агаре, но и он, впрочем, не является «золотым стандартом».

10.9. ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БАКТЕРИЙ*

Основу для выбора антибактериальных препаратов, подлежащих включению в исследование, составляют данные о природной устойчивости или чувствительности отдельных микроорганизмов или их групп, о распространении среди них приобретенной резистентности, а также о клинической эффективности антибиотиков.

В исследование целесообразно включать антибактериальные препараты, которые обладают природной активностью в отношении выделенных микроорганизмов и клинически подтвержденной эффективностью при соответствующих инфекциях. Для значительной части клинически значимых микроорганизмов рациональный выбор препаратов, подлежащих включению в исследование, можно осуществить на основании предварительной групповой идентификации до уровня семейства или рода.

Учитывая значительное количество клинически доступных антибиотиков, особенности этиологической структуры конкретных нозологических форм инфекционных болезней и распространение резистентности у микроорганизмов, рекомендовать универсальные наборы антибиотиков не представляется возможным. Формирование стандартных наборов антибиотиков, используемых для изучения антибиотикочувствительности микроорганизмов в конкретных учреждениях, — задача врача-бактериолога. Для ее решения необходимо привлекать врачей-клиницистов.

Антибиотики разделены на две группы: подлежащие изучению в первую очередь (группа А) и дополнительные (группа В).

Кроме спектра антибактериальной активности препаратов необходимо учитывать особенности тактики терапии в конкретном учреждении, а также локализацию и тяжесть инфекции. Например, при тяжелых и крайне тяжелых генерализованных инфекциях нецелесообразно изучать устойчивость к пероральным антибактериальным препаратам и бактериостатикам.

10.9.1. ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ENTEROBACTERIACEAE

Представителей семейства Enterobacteriaceae рассматривают в качестве ведущих этиологических агентов как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций. Для них характерно крайнее разнообразие возможных механизмов резистентности к антибиотикам. Целесообразность формирования отдельного набора дисков с антибиотиками для изучения этой группы определяется тем, что

*(По Л. 3. Скала и др., 2004).

спектр природной чувствительности к антибиотикам представителей семейства Enterobacteriaceae отличается от спектра чувствительности других таксономических групп грамотрицательных микроорганизмов.

Набор для оценки антибиотикочувствительности представителей семейства Enterobacteriaceae следует формировать, учитывая тот факт, что их ориентировочную групповую идентификацию достаточно легко осуществить на основании культуральных свойств (рост на селективных средах) и результатов оксидазного теста. Это позволяет в значительной части случаев проводить исследование с материалом, полученным после инкубации первичного посева.

Самостоятельные наборы антибиотиков следует использовать для оценки антибиотикочувствительности:

возбудителей внекишечных инфекций (кроме инфекций мочевыводящих путей);

возбудителей кишечных инфекций (*Salmonella*, *Escherichia*);

возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

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

Антибиотикочувствительность Enterobacteriaceae — возбудителей внекишечных инфекций. Основу лечения внекишечных инфекций, вызываемых представителями семейства Enterobacteriaceae, составляют (З-лактамы антибиотики. Выбор препаратов для включения в исследование чувствительности основывается на данных о природной активности антибиотиков. Однако, несмотря на наличие природной активности в отношении некоторых представителей Enterobacteriaceae, такие препараты, как цефалоспорины I поколения, а также незащищенные карбокси- и уреидопенициллины, практически полностью утратили значение при лечении инфекций, вызываемых этими бактериями; в этой связи оценка чувствительности к ним лишена практического смысла. Препараты, которые альтернативны р-лактамам, — аминогликозиды и фторхинолоны.

Оценивать чувствительность возбудителей внекишечных инфекций к тетрациклинам и ко-тримоксазолу нецелесообразно. Эти препараты — бактериостатики и существенно уступают по эффективности антибиотикам других групп; среди микроорганизмов к ним широко распространена резистентность.

Целесообразно оценивать чувствительность возбудителей внекишечных инфекций из семейства Enterobacteriaceae к препаратам 1-го ряда и некоторым другим.

<i>Препараты 1-го ряда</i>	<i>Дополнительные препараты</i>
Ампициллин	Карбапенемы
Ингибиторзащищенный аминопенициллин	Цефепим
	Цефоперазон/сульбактам

Цефотаксим, цефтриаксон

Гентамицин

Фторхинолоны

Тикарциллин/клавуланат

Цефтазидим

Цефуросим

Цефокситин

Препараты 1-го ряда. В первую очередь необходимо оценивать чувствительность к следующим препаратам:

ампициллин. Это типичный представитель подгруппы аминопенициллинов. Получаемые результаты можно полностью экстраполировать на амоксициллин. Оценивать чувствительность к амоксициллину нецелесообразно, поскольку критерии чувствительности к нему для Enterobacteriaceae не обоснованы;

ингибиторзащищенный аминопенициллин. Амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам во многом сходны по своим антибактериальным свойствам. В то же время необходимо иметь в виду, что клавуланат более эффективный ингибитор Р-лактамаз. Возможны отдельные случаи сохранения чувствительности к амоксициллину/клавуланату при устойчивости к ампициллину/сульбактаму;

цефотаксим, цефтриаксон. Оба цефалоспорины идентичны по своим антибактериальным свойствам. Результаты изучения 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;

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 фторхинолонами нет. Между перечисленными препаратами наблюдают практически полную перекрестную резистентность. Выбор конкретного фторхинолона для включения в исследование должен основываться на местных условиях.

Дополнительные препараты. Включение в набор для исследования дополнительных антибиотиков обусловлено тяжестью инфекции.

В случае тяжелых, крайне тяжелых и особенно нозокомиальных 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 (3-лактамазам в сравнении с цефалоспори-нами III поколения, может также сохранять активность в отношении части продуцентов БЛРС;

цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат. Препараты могут сохранять активность в отношении части продуцентов БЛРС;

амикацин. Чувствительна 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.

Особое внимание следует уделять интерпретации результатов . оценки антибиотикочувствительности. Полученные сведения необходимо сопоставлять с данными о природной чувствительности бактерий и о возможном распространении среди них приобретенной резистентности.

Представители семейства *Enterobacteriaceae* в отличие от псевдомонад в равной степени чувствительны ко всем цефалоспори-нам III поколения; наблюдается также выраженная перекрестная резистентность между отдельными представителями этой группы антибиотиков. Однако на практике встречаются ситуации, когда при использовании существующих критериев микроорганизм следует оценивать как чувствительный к одним из цефалоспоринов III поколения, но устойчивый к другим.

Несовпадение результатов оценки антибиотикочувствительности микроорганизмов к отдельным цефалоспорином III поколения может быть связано с различиями в чувствительности этих антибиотиков к гидролизу БЛРС. Чаще всего продукция БЛРС отмечается среди микроорганизмов рода *Klebsiella* и *E. coli*, но встречается и у других представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Принято считать, что при инфекциях, вызванных микроорганизмами, продуцирующими БЛРС, цефалоспорины I, II, III и частично IV поколений могут быть клинически неэффективными (независимо от результатов тестирования *in vitro*).

В случае выявления или подозрения на продукцию БЛРС необходимо информировать лечащих врачей о высокой вероятности клинической неэффективности цефалоспоринов III...IV поколений, независимо от конкретных результатов оценки чувствительности.

При выдаче результатов оценки чувствительности микроорганизмов групп *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia* необходимо указывать, что при использовании цефалоспоринов III поколения для лечения генерализованных инфек-

ций, вызываемых этими микроорганизмами, в процессе терапии возможно развитие резистентности.

При интерпретации результатов оценки устойчивости к аминогликозидам следует ориентироваться на возможность продукции микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* одновременно нескольких энзимов, которые 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. Значительная часть штаммов, устойчивых к нефторированным хинолонам и норфлоксацину, сохраняет чувствительность к другим фторхинолонам. Можно считать, что между ципрофлоксацином, офлоксацином и ломефлоксацином имеется полная перекрестная резистентность. Лишь незначительная часть штаммов, устойчивых к пefлоксацину, может сохранять чувствительность к перечисленным препаратам.

Антибиотикочувствительность *Enterobacteriaceae* — возбудителей кишечных инфекций. Основную роль в этиологии кишечных (диарейных) инфекций играют представители родов *Salmonella*, *Escherichia* и *Yersinia*, относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae*, а также семейств *Spirillaceae* (род *Campylobacter*). Из-за своеобразных питательных потребностей и ростовых свойств в настоящее время не представляется возможным рекомендовать достаточно стандартизованные методы оценки антибиотикочувствительности кампилобактерий и иерсиний.

Изложенные факты обосновывают целесообразность ограничения исследования антибиотикочувствительности возбудителей инфекций желудочно-кишечного тракта представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Перечень препаратов I-го ряда, подлежащих исследованию, весьма ограничен и включает препараты с подтвержденной клинической эффективностью:

Препараты I-го ряда	Дополнительные препараты
Ампициллин	Цефотаксим или цефтриаксон
Ко-тримоксазол	Левомецетин
Норфлоксацин	Тетрациклины

При генерализованных инфекциях, вызванных микроорганизмами рода *Salmonella*, в исследование целесообразно включать цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон).

Дополнительно возможно включение левомецетина, тетрациклинов и аминогликозидов, однако их эффективность в лечении

инфекций желудочно-кишечного тракта представляется крайне сомнительной.

Антибиотикочувствительность Enterobacteriaceae — возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей. С практической точки зрения инфекции мочевыводящих путей крайне важно разделять на внебольничные и госпитальные. Этиология госпитальных инфекций достаточно разнообразна, и при оценке чувствительности возбудителей необходимо основываться на их таксономической принадлежности. Применительно к представителям семейства Enterobacteriaceae, выделяемым при госпитальных инфекциях мочевыводящих путей, следует использовать те же подходы, что и для возбудителей внекишечных инфекций.

Формирование отдельного набора антибактериальных препаратов для оценки чувствительности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей целесообразно при наличии значительного потока таких исследований.

Из представителей семейства Enterobacteriaceae в этиологии внебольничных инфекций мочевыводящих путей основную роль играют *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*. Лечение этой группы инфекций основывается на применении хинолонов (как фторированных, так и нефторированных), (3-лактамов и ряда препаратов узконаправленного действия).

Кроме данных о чувствительности возбудителей при выборе конкретных препаратов необходимо ориентироваться также на особенности нозологической формы и тяжесть течения процесса. Так, если для лечения острого цистита вполне адекватным может быть назначение налидиксовой кислоты, то для лечения острого пиелонефрита необходимо использовать фторированные хинолоны или цефалоспорины III поколения.

Хинолоны. В набор следует включать: налидиксовую кислоту, норфлоксацин, ципрофлоксацин (ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин).

Выбор указанных препаратов определяется закономерностями перекрестной резистентности представителей Enterobacteriaceae к хинолонам. Включение в исследование других представителей необоснованно.

(З-лактамы. В набор следует включать:

ампициллин. Несмотря на высокую частоту распространения устойчивости среди ведущих патогенов, антибиотик может быть препаратом выбора для лечения беременных и молодняка;

оральные и парентеральные цефалоспорины II—III поколений. Выбор конкретных препаратов определяется локальными особенностями практики лечения.

Аминогликозиды. Несмотря на наличие нефротоксичности у аминогликозидов, применение гентамицина или амикацина может быть вполне оправданным при лечении острого пиелонефрита.

Препараты других групп. Нитрофурантоин, котримоксазол, фосфомицин обладают умеренной активностью в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей и предназначены только для лечения острого неосложненного цистита.

10.9.2. ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ PSEUDOMONAS SPP. И ДРУГИХ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ БАКТЕРИЙ

При оценке антибиотикочувствительности неферментирующих бактерий следует иметь в виду, что дискодиффузионный метод достаточно стандартизирован лишь для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. При исследовании псевдомонад (кроме *P. aeruginosa*) и других неферментирующих бактерий предпочтение следует отдавать методам серийных разведений. Рекомендуются следующие антибиотики для оценки чувствительности рассматриваемой группы бактерий.

Препараты 1-го ряда	Дополнительные препараты
Цефтазидим	Азтреонам
Цефепим	Цефоперазон
Гентамицин	Цефоперазон/сульбактам
Амикацин	Тикарциллин/клавуланат
Ципрофлоксацин	Пиперациллин/тазобактам
Меропенем	Карбенициллин
Имипенем	Тобрамицин
	Нетилимицин
	Полимиксин
	Ко-тримоксазол

Препараты 1-го ряда. В первую очередь для оценки антибиотикочувствительности *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. следует использовать препараты, отличающиеся наибольшей природной активностью:

цефтазидим. Основной антибактериальный препарат для лечения инфекций, вызываемых 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 применяют. Однако во многих случаях входят как необходимый компонент в комбинированные схемы терапии. Целесообразность их включения в перечень препаратов 1-го ряда обоснована высокой частотой устойчивости к последнему антибиотику;

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 1-го ряда, однако во многих случаях, прежде всего по экономическим соображениям, могут быть использованы в терапии:

азтреонам, цефоперазон. По основным свойствам близки к цефтазидиму;

цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам. Доступные ингибиторы Чге способны подавлять активность большинства р-лактамаз, распространенных среди *P. aeruginosa*, и в силу этого комбинированные препараты не обладают существенными преимуществами в сравнении с исходными антибиотиками. Пиперациллин/тазобактам в настоящее время к тому же отсутствует на рынке РФ. Цефоперазон/сульбактам может иметь реальное значение в лечении инфекций, вызываемых *Acinetobacter* spp., благодаря наличию у сульбактама собственной активности в отношении указанного микроорганизма;

карбенициллин. Реальное значение карбенициллина в терапии инфекций, вызываемых *P. aeruginosa* и другими неферментирующими бактериями, минимально, однако по экономическим соображениям этот антибиотик продолжают использовать в России;

полимиксин. Клиническое значение полимиксина ограничено из-за относительно высокой токсичности и недостаточно изученной клинической эффективности; антибиотик можно рассматривать лишь как препарат резерва. Достоверные случаи устойчивости псевдомонад к полимиксину не установлены. Природной устойчивостью к полимиксину обладают микроорганизмы рода *Burkholderia* (в частности, *B. cepacia*); этот признак можно рассматривать как дифференциально-диагностический.

Очевидно, что «неферментирующие» микроорганизмы нельзя рассматривать как единую группу с точки зрения их природной чувствительности к антибиотикам. Оценка антибиотикочувствительности редких видов «неферментирующих» микроорганизмов 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.

10.9.3. ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *STAPHYLOCOCCUS* SPP.

Препараты 1-го ряда. (3-л актами ые антибиотики. Препаратами выбора для лечения стафилококковых инфекций (вызванных как *S. aureus*, так и коагулазонегативными стафилококками) являются Р-лактамные антибиотики, следовательно, в первую очередь необходимо исследовать чувствительность к ним микроорганизмов. Устойчивость стафилококков к р-лактамным антибиотикам связана либо с продукцией Р-лактамаз, либо с наличием дополнительного пептидилтрансферазного белка — ПСБ2а.

Выявление и дифференцировка этих механизмов резистентности позволяет надежно прогнозировать эффективность всех клинически доступных р-лактамов непосредственно, не оценивая чувствительность к ним. При этом необходимо учитывать следующие закономерности:

штаммы *Staphylococcus* spp., лишенные механизмов резистентности, в равной степени чувствительны ко всем Р-лактамным антибиотикам;

Р-лактамазы *Staphylococcus* spp. способны гидролизовать природные и полусинтетические пенициллины, за исключением оксациллина и метициллина, возможен частичный гидролиз цефалоспоринов I поколения. Бензилпенициллин — показательный препарат для природных и амино-, карбокси- и уреидопенициллинов. Все остальные р-лактамы активны в отношении штаммов, продуцирующих Р-лактамазы;

штаммы *Staphylococcus* spp., обладающие ПСБ2а, клинически устойчивы ко всем р-лактамным антибиотикам. Маркером наличия ПСБ2а является устойчивость к оксациллину и метициллину.

Исторически первым антибиотиком, при использовании которого был выявлен механизм устойчивости, связанный с наличием дополнительного ПСБ2а, оказался метициллин, в результате чего появился термин «метициллинрезистентность». Для обозначения штаммов, обладающих таким механизмом устойчивости, широко применяют термин MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) и несколько реже MRS (methicillin resistant *Staphylococcus* spp.). Метициллин в настоящее время в ветеринарной практике и лабораторной диагностике не применяют. Его практически полностью вытеснил оксациллин, соответственно в практике появился термин «оксациллинрезистентность» — синоним термина «метициллинрезистентность».

Таким образом, оценка антибиотикочувствительности *Staphylococcus* spp. к р-лактамным антибиотикам основывается на двух тестах:

оценка чувствительности к бензилпенициллину (детекции продукции Р-лактамаз);

оценка чувствительности к оксациллину (детекции ПСБ2а или кодирующего его гена *tesA*).

Оценка чувствительности к бензилпенициллину. Оценка чувствительности *Staphylococcus* spp. несколько затруднена тем фактом, что синтез р-лактамаз у этого микроорганизма представляет индуцибельный процесс (продукция фермента усиливается после контакта с антибиотиком). В результате этого возможны ситуации, когда при использовании стандартных методов (серийных разведений и дискодиффузионного) микроорганизмы оказываются ложночувствительными. Так, часть штаммов *Staphylococcus* spp., в отношении которых МПК пенициллина составляет 0,06...0,25 мкг/мл, продуцируют р-лактамазы, следовательно, в клинике природные и полусинтетические пенициллины (кроме оксациллина) окажутся неэффективными. Продукция Р-лактамаз также выявляется у некоторых штаммов, в отношении которых диаметр зоны ингибиции роста вокруг диска с пенициллином больше 29 мм.

Для решения этой проблемы предложен метод прямой детекции продукции β-лактамазы, основанный на использовании дисков, импрегнированных нитроцефином. Под действием Р-лактамаз происходит гидролиз нитроцефина с образованием окрашенного продукта.

Для постановки теста используют чашку, на которой дискодиффузионным методом оценивают чувствительность к пенициллину и/или оксациллину. На границе зоны ингибиции роста вокруг диска с оксациллином бактериологической петлей забирают незначительное количество культуры и наносят на предварительно увлажненный диск с нитроцефином. Диск инкубируют при комнатной температуре до 1 ч. Появление красного окрашивания свидетельствует о продукции исследуемым штаммом р-лактамазы. Штамм, продуцирующий р-лактамазу, принимают как устойчивый к природным и полусинтетическим пенициллинам (за исключением оксациллина), независимо от конкретных результатов тестирования к перечисленным антибиотикам.

Оценка чувствительности к оксациллину. При оценке чувствительности к оксациллину стандартными методами необходимо учитывать следующие особенности:

штаммы, устойчивые к оксациллину, следует считать как устойчивые ко всем доступным Р-лактамам;

результаты оценки чувствительности стафилококков к оксациллину и другим Р-лактамам могут быть противоречивыми. В таких случаях результаты оценки чувствительности к оксациллину служат решающими;

для оксациллиноустойчивых штаммов характерно (но не обязательно!) наличие ассоциированной устойчивости к антибиотикам

других групп. Выявление у стафилококков множественной устойчивости при чувствительности к оксациллину требует проведения повторных контрольных исследований;

следует учитывать различия в критериях оксациллинрезистентности для *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков;

длительность инкубации перед регистрацией чувствительности должна составлять не менее 24 ч.

Кроме этого при постановке дискодиффузионного метода необходимо использовать диски, содержащие 1 мкг оксациллина; при регистрации результатов учитывать даже единичные мелкие колонии стафилококков, обнаруженные в пределах зоны ингибиции роста.

При выдаче результатов изучения стафилококков и рекомендаций по лечению необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. При отсутствии беталактамазообразования и чувствительности к оксациллину средства выбора: природные и аминопенициллины.

2. При наличии беталактамазообразования и чувствительности к оксациллину средства выбора: оксациллин, защищенные пенициллины, цефалоспорины I—II поколений.

Эффективны также другие цефалоспорины, карбапенемы, однако преимуществами в сравнении с препаратами выбора они не обладают.

3. При устойчивости к оксациллину: р-лактамы антибиотики противопоказаны; необходимо использовать препараты других групп, наиболее постоянной активностью характеризуются гликопептиды.

Макролиды и линкозамиды. Макролиды и линкозамиды используют как альтернативные препараты для лечения стафилококковых инфекций. В исследование необходимо включать:

один из представителей 14- и 15-членных макролидов. Полная перекрестная резистентность между отдельными представителями; клиндамицин. Полная перекрестная резистентность между 16-членными макролидами и линкозамидами.

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

Фторированные хинолоны. Появление фторхинолонов с повышенной активностью (левофлоксацин, спарфлоксацин и моксифлоксацин) в отношении грамположительных микроорганизмов существенно повысило роль этих препаратов в лечении стафилококковых инфекций.

Ванкомицин. Ванкомицин — один из препаратов выбора (наряду с оксазолидинонами) для лечения инфекций, вызываемых

оксациллинрезистентными штаммами. Данные об устойчивости стафилококков к гликопептидам требуют внимательного отношения к оценке результатов исследования.

Дополнительные препараты. Обладают реальной антистафилококковой активностью следующие препараты: ко-тримоксазол, аминогликозиды, хлорамфеникол, фузидиевая кислота, тетрациклины, рифампицин. Эффективность этих препаратов в лечении стафилококковых инфекций, вызванных метициллинчувствительными штаммами, невелика, так как они уступают по активности Р-лактамам. Их клиническая эффективность при инфекциях, вызываемых оксациллинрезистентными штаммами, изучена недостаточно.

Оксазолидиноны. Антибиотики этой группы — важное достижение в лечении инфекций, вызываемых оксациллинрезистентными штаммами, в том числе и устойчивыми к гликопептидам. В то же время необходимо иметь в виду, что уже известно о формировании к ним устойчивости.

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. 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 чувствительности к ним стафилококков наиболее целесообразно на основании данных о частоте распространения в стационаре метициллинрезистентности. При отсутствии или низкой частоте метициллинрезистентности 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 метициллинрезистентности в исследовании необходимо включать достаточно широкий круг антибиотиков.

10.9.4. ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *ENTEROCOCCUS SPP.*

Энтерококки характеризуются природной устойчивостью ко многим важным антибиотикам (цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам). Клиническое значение наблюдаемой *in vitro* их чувствительности к тетрациклину, левомицетину, эритромицину и рифампицину не ясно. Таким образом, перечень препаратов, подлежащих включению в исследование энтерококков, весьма ограничен.

При планировании изучения антибиотикочувствительности *Enterococcus spp.* крайне важно оценить клиническую значимость этих микроорганизмов. Так, *Enterococcus spp.*, выделенные из нестерильных очагов, особенно в составе ассоциаций, чаще всего следует рассматривать как контаминирующие или колонизирующие микроорганизмы, соответственно в оценке их антибиотикочувствительности нет необходимости. Оценивать антибиотикочувствительность необходимо для штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных из крови и других стерильных объектов, а также из мочи. При этом подходы к оценке антибиотикочувствительности этих бактерий несколько различаются в зависимости от источника выделения.

Штаммы, выделенные из стерильных локусов, необходимо оценивать на чувствительность к следующим антибиотикам:

пенициллин и ампициллин. Эти антибиотики — препараты выбора для лечения энтерококковых инфекций (между ними возможна перекрестная резистентность). Полученные результаты можно экстраполировать на защищенные аминопенициллины и уреидопенициллины.

Поскольку известны случаи устойчивости энтерококков к пенициллинам, связанные с продукцией Р-лактамаз, устойчивые штаммы следует оценивать на продукцию этого фермента в тесте с нитроцефином;

гентамицин и стрептомицин. Несмотря на то что энтерококки обладают природной устойчивостью к аминогликозидам, указанные антибиотики широко применяют 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 МИК аминогликозидов не превосходит 500 мкг/мл для гентамицина и 1000 мкг/мл для стрептомицина. Указанное обстоятельство требует проведения скрининга (методом серийных разведений или диск-диффузионным) на наличие у энтерококков высокого уровня резистентности к стрептомицину и гентамицину;

ванкомицин. Служит препаратом выбора для лечения инфекций, вызываемых штаммами, устойчивыми к Р-лактамам и аминогликозидам. В ряде географических регионов устойчивость энтерококков к ванкомицину является серьезной клинической проблемой. Имеются сообщения и о выделении в России единичных штаммов энтерококков, устойчивых к ванкомицину. Для выявления устойчивости энтерококков к ванкомицину целесообразно проводить целенаправленный скрининг;

линезолид. Препарат служит средством выбора для лечения инфекций, вызванных штаммами, устойчивыми к ванкомицину. Линезолид следует рассматривать в качестве альтернативы ванкоми-

цину при лечении инфекций, вызываемых штаммами, устойчивыми к Р-лактамам и аминогликозидам.

Другие препараты. В отношении ванкомицинрезистентных энтерококков, несмотря на отсутствие убедительных данных, возможно оценивать активность к ним тетрациклинов, хлорамфеникола, эритромицина и рифампицина.

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

Препараты, которые используют при исследовании энтерококков, разделять на группы по приоритетности изучения нецелесообразно.

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

10.9.5. ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ СО СЛОЖНЫМИ ПИТАТЕЛЬНЫМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ

Детекция антибиотикочувствительности микроорганизмов со сложными питательными потребностями — методически одна из наиболее трудных задач, так как требует в ряде случаев одновременного использования метода серийных разведений и дискодиффузионного, особой тщательности в проведении всех процедур от приготовления питательных сред до контроля качества. В то же время эффективность эмпирической терапии многих инфекций, вызываемых микроорганизмами этой группы, хорошо предсказуема. Учитывая эти факты, при планировании исследований антибиотикочувствительности необходимо объективно оценить соотношение стоимости и эффективности (клинической значимости) таких работ, 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 принципиальным ошибкам, получению вводящих в заблуждение результатов.

Антибиотикочувствительность *Streptococcus* spp. Для оценки антибиотикочувствительности стрептококков используют следующие питательные среды:

для методов серийных разведений в бульоне используют бульон Mueller—Hinton или аналогичный с добавлением 2...5 % лизированной крови лошади. Кровь лизируют замораживанием—оттаиванием с последующим центрифугированием для освобождения от теней эритроцитов;

для методов серийных разведений в агаре и дискодиффузионного используют агар Mueller—Hinton или аналогичный с добавлением 5 % дефибрированной бараньей или кроличьей крови.

Указанные добавки асептически вносят в питательную основу после автоклавирования и охлаждения до 48...50 °С.

***Streptococcus pneumoniae*.** Р-лактамы антибиотик-ки. Основу терапии пневмококковых инфекций составляют р-лактамы антибиотик-ки. Однако критерии чувствительности микроорганизма к этим антибиотикам постоянно пересматривают из-за накопления клинических и экспериментальных данных об их эффективности. Установлено, что при инфекциях дыхательных путей, вызываемых штаммами *S. pneumoniae* с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину, р-лактамы антибиотик-ки сохраняют клиническую эффективность, но при пневмококковом менингите клиническая эффективность отсутствует.

Эти факты обусловили пересмотр критериев чувствительности к таким р-лактамам, как амоксициллин, цефотаксим и цефтриаксон; критерии чувствительности к пенициллину до настоящего времени не пересмотрены. При этом необходимо подчеркнуть, что критерии чувствительности к р-лактамам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных из цереброспинальной жидкости, не изменились.

Наиболее важная особенность оценки антибиотикочувствительности *S. pneumoniae* — невозможность определения чувствительности к Р-лактамам антибиотикам дискодиффузионным методом.

Для оценки антибиотикочувствительности *S. pneumoniae* к Р-лактамам используют проведение скрининга с диском, содержащим 1,0 мкг оксациллина. Скрининговый метод позволяет разделить микроорганизмы на две группы: группу чувствительных штаммов и группу, в которую входят промежуточные и устойчивые штаммы. Таким образом, скрининговый метод не позволяет провести разделение микроорганизмов внутри второй группы на промежуточные и резистентные.

При выявлении чувствительности (диаметр зоны ингибиции роста более либо равен 20 мм) штамм расценивают как чувствительный ко всем р-лактамам антибиотикам. При меньшем диаметре зоны ингибиции роста возникает необходимость в оценке

чувствительности ко всем бета-лактамам методом серийных разведений.

Макролиды и линкозамиды. По значимости в лечении пневмококковых инфекций макролидные и линкозамидные антибиотики — вторые. Оценка чувствительности *S. pneumoniae* к перечисленным антибиотикам возможна как дискодиффузионным методом, так и методом серийных разведений. Пневмококки могут быть устойчивыми как ко всем представителям этих классов, так и только к 14- и 15-членным, при сохранении чувствительности к 16-членным и линкозамидам.

Таким образом, для полной характеристики чувствительности *S. pneumoniae* к рассматриваемой группе антибиотиков достаточно оценить чувствительность к эритромицину и клиндамицину.

Фторхинолоны. Традиционные фторхинолоны (пемфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин и ломефлоксацин) не проявляют эффективность при лечении пневмококковых инфекций; оценивать чувствительность к этим препаратам нецелесообразно.

В последние годы в лечении пневмококковых инфекции важное место заняли антипневмококковые фторхинолоны (левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин). Частота устойчивости к перечисленным препаратам минимальна, однако поскольку между ними не наблюдают полной перекрестной резистентности, возникает необходимость включения в исследование всей группы.

Антибиотики других групп. Из антибиотиков других групп для лечения пневмококковых инфекций применяют ко-тримоксазол, левомицетин, тетрациклины. Однако их роль в последние годы резко снижается в связи с нарастанием устойчивости, меньшей клинической эффективностью в сравнении с р-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.

***S. pneumoniae*, выделенные из нестерильных очагов.** При исследовании пневмококков, выделенных из нестерильных объектов в первую очередь необходимо оценивать их чувствительность к пенициллину (скрининг с диском, содержащим 1 мкг оксациллина), эритромицину, клиндамицину и ко-тримоксазолу.

При обнаружении штаммов со сниженной чувствительностью в скрининговом тесте с оксациллином целесообразность исследования чувствительности к другим Р-лактамам методом серийных разведений зависит от условий каждого учреждения.

Изучение чувствительности к амоксициллину, цефалоспорином III поколения, антипневмококковым фторхинолонам, тетра-

циклину, левомицетину может способствовать более полной характеристике фенотипа резистентности исследуемого штамма.

***S. pneumoniae*, выделенные из крови и ликвора.** При генерализованных инфекциях, вызванных пенициллинрезистентными пневмококками, лечение пенициллином, а в ряде случаев и цефалоспорином III поколения может быть неэффективным. В этой связи исследование чувствительности штаммов пневмококков, выделенных из крови и ликвора, к цефалоспорином III—IV поколений и карбапенемам (методом серийных разведений), антипневмококковым фторхинолонам, хлорамфениколу, рифампицину, ванкомицину, а также линезолиду целесообразно проводить, не дожидаясь результатов скрининга по оксациллину.

Спектр рутинных исследований антибиотикоустойчивости пневмококков целесообразно определять индивидуально, исходя из данных о распространении пенициллинрезистентности в конкретном географическом регионе.

При выдаче результатов оценки чувствительности в случае выявления сниженной чувствительности или устойчивости к пенициллину необходимо указывать на целесообразность проведения комбинированной терапии с включением аминогликозидов. Несмотря на отсутствие у аминогликозидов значимой активности в отношении стрептококков, при их применении совместно с Р-лактамами проявляется синергизм.

β -гемолитические стрептококки. Среди стрептококков, относящихся к различным серологическим группам по Ласфельд (А, В, С, G), наибольшее клиническое значение имеют стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*) и В (*Streptococcus agalactiae*). *S. pyogenes* вызывают инфекции кожи и мягких тканей, а *S. agalactiae* — инфекции новорожденных, маститы, послеродовые инфекционные осложнения и редко инфекции мочевыводящих путей.

Препаратами выбора для лечения вызываемых этими микроорганизмами инфекций служат Р-лактамы. Причем достоверные случаи устойчивости к антибиотикам этой группы неизвестны. Не описана и устойчивость к ванкомицину. Следовательно, оценивать чувствительность к указанным антибиотикам в рутинной практике нецелесообразно.

При выделении из нестерильных очагов необходимость в оценке чувствительности возникает только для *S. pyogenes* и *S. agalactiae*. В первую очередь необходимо оценивать их чувствительность к антибиотикам, альтернативным Р-лактамам в лечении соответствующих инфекций — макролидам и линкозамидам. Учитывая особенности перекрестной резистентности между препаратами указанных групп, в исследование достаточно включать только эритромицин и клиндамицин.

Для исследовательских целей (мониторинг резистентности) возможно оценивать чувствительность к левомицетину, офлокса-

цину и левофлоксацину, линезолиду. При выделении (З-гемолитических стрептококков из стерильных очагов целесообразно оценивать чувствительность ко всем приведенным препаратам одновременно.

При изучении чувствительности к антибиотикам стрептококков используют следующие препараты (табл. 5).

5. Антибиотики для изучения чувствительности *Streptococcus* spp.

Источник выделения	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes, S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus</i> spp. («viridans» group)
Нестерильные очаги	А. Пенициллин*, эритромицин, клиндамицин, Ко-тримоксазол	А. Эритромицин, клиндамицин	Нет
	Б. Цефотаксим*, амоксициллин*, тетрациклин, офлоксацин, левофлоксацин, хлорамфеникол	Б. Офлоксацин, левофлоксацин, хлорамфеникол, линезолид	»
Кровь, ликвор	А. Пенициллин*, цефотаксим*, карбапенемы*, ванкомицин*, амоксициллин*, тетрациклин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, клиндамицин, хлорамфеникол	А. Эритромицин, клиндамицин, хлорамфеникол, офлоксацин, линезолид	А. Пенициллин*, цефотаксим*, эритромицин, клиндамицин, хлорамфеникол

*Для исследования используют только метод серийных разведений.

10.10. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Принципы рациональной химиотерапии следующие.

1. Химиотерапию назначают строго по показаниям с учетом чувствительности возбудителя к антибиотикам (антибиотикограмма). Если микроорганизм не изолирован, но предполагается, препарат назначают с учетом возбудителей, наиболее вероятных при данной нозологической форме.

2. Лечение необходимо проводить строго по схеме для выбранного химиопрепарата.

3. Длительность лечения составляет не менее 2...3 сут, а при применении антимикотических препаратов — не менее 2...4 нед для предупреждения рецидивов.

4. Весьма эффективно применение химиопрепаратов с разным механизмом действия, а также в сочетании с иммуностимуляторами.

ПРИЛОЖЕНИЯ*

1. Пограничные значения диаметров зон ингибиции роста и МПК антибиотиков в отношении *Enterobacteriaceae* spp.

препарат	Содержание в ДИСКЕ, мкг	Диаметры зон ингибиции, мм			МПК, мкг/мл		
		устойчивые	Промежуточные <i>β</i> -лактамы	Чувствительные	Устойчивые	Промежуточные	Чувствительные
Ампициллин	10	≤13	14...16	17	≥32	16	≤8
Карбенициллин	100	≤19	20...22	23	≥64	32	≤16
Мезлоциллин	75	≤14	15...19	20	≥128	32...64	≤16
Пиперациллин	100	≤17	18...20	21	≥128	32...64	≤16
Ампициллин/сульбактам	10/10	≤11	12...14	15	≥32/16	16/8	≤8/4
Тикарциллин/клавунат	75/10	≤14	15...19	20	≥128/2	32/2...64/2	≤16/2
Цефалотин, цефазолин, цефаклор, цефуроксим NA, цефокситин	30	≤14	15...17	18	≥32	16	≤8
Цефуроксим, аксетил	30	≤14	15...22	23	≥32	8...16	≤4
Цефотаксим	30	≤14	15...22	23	≥64	16...32	≤8
Цефтриаксон	30	≤13	14...20	21	≥64	16...32	≤8
Цефтазидим, цефепим	30	≤14	15...17	18	≥32	16	≤8
Азтреонам	30	≤15	16...21	22	≥32	16	≤8
Имипенем, меропенем	10	≤13	14... 15	16	≥16	8	≤4

*По Л. З. Скала и др., 2004.

Продолжение

Препарат	Содержание в диске мкг	Диаметры зон ингибиции, мм			МПК, мкг/мл		
		Устойчивые	Промежуточные	Чувствительные	Устойчивые	Промежуточные	Чувствительные
<i>Аминогликозиды</i>							
Стрептомицин	10	≤ 11	12...14	≥ 15	—	—	—
Канамицин	30	≤ 13	14...17	≥ 18	≥ 64	32	≤ 16
Гентамицин, тобрамицин	10	≤ 12	13...14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4
Амикацин	30	≤ 14	15...16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16
<i>Хинолоны</i>							
Налидиксовая кислота	30	≤ 13	14...18	≥ 19	≥ 32	—	≤ 16
Норфлоксацин	10	≤ 12	13...16	≥ 17	≥ 16	8	≤ 4
Пефлоксацин	5	≤ 12	13...16	≥ 16	≥ 8	4	≤ 2
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
<i>Тетрациклины</i>							
Тетрациклин	30	≤ 14	15...18	≥ 19	≥ 16	8	≤ 4
Доксициклин	30	≤ 12	13...15	≥ 16	≥ 16	8	≤ 4
<i>Другие препараты</i>							
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

Примечание. Дискофузионный метод стандартизован только для *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. При изучении антибиотикочувствительности других неферментирующих микроорганизмов применяют метод серийных разведений.

2. Пограничные значения диаметров зон ингибиции роста и величин МПК антибиотиков в отношении неферментирующих микроорганизмов

Препарат, микроорганизм	Содержание в диске мкг	Диаметры зон ингибиции, мм			МПК, мкг/мл		
		устойчивые	Промежуточные	Чувствительные	Устойчивые	Промежуточные	Чувствительные
<i>β-лактамы</i>							
Карбенициллин							
<i>P. aeruginosa</i>	100	≤ 13	14...16	≥ 17	≥ 512	256	≤ 128
Другие*	100	≤ 19	20...22	≤ 23	≤ 64	≤ 32	≤ 16
Мезлоциллин							
<i>P. aeruginosa</i>	75	≤ 15	-	≥ 16	≥ 128	-	≤ 64
Другие*	75	≤ 17	18...20	≥ 21	≥ 128	32...64	≤ 16
Пиперациллин							
<i>P. aeruginosa</i>	100	≤ 17	-	≥ 128	≥ 128	-	≤ 64
Другие*	100	≤ 17	18...20	≥ 21	≥ 128	32...64	≤ 16
Ампициллин/сульбактам	10/10	≤ 11	12...14	≥ 15	≥ 32/16	16/8	≤ 8/4
Тикарциллин/клавулат							
<i>P. aeruginosa</i>	75/10	≤ 14	-	≥ 15	≥ 128/2	-	≤ 64/2
<i>Acinetobacter</i> spp.	75/10	≤ 14	15...19	≥ 20	—	—	-
Цефотаксим	30	≤ 14	15...22	≥ 23	≥ 64	16...32	≤ 8
Цефтазидим, цефепим	30	≤ 14	15...17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8
Азтреонам	30	≤ 15	16...21	≥ 22	≥ 32	16	≤ 8
Имипенем, меропенем	10	≤ 13	14...15	≥ 16	≥ 16	8	≤ 4
<i>Аминогликозиды</i>							
Гентамицин, тобрамицин	10	≤ 12	13...14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4
Амикацин	30	≤ 14	15...16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16
<i>Хинолоны</i>							
Норфлоксацин	10	≤ 12	13...16	≥ 17	≥ 16	8	≤ 4
Пефлоксацин	5	≤ 12	13...16	≥ 16	≥ 8	4	≤ 2
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
<i>Другие препараты</i>							
Левомецетин	30	≤ 12	13...17	≥ 18	≥ 32	8	≤ 16
Ко-тримоксазол	1,25/23,75	≤ 10	11...15	≥ 16	≥ 4/76	-	≤ 2/38

3. Пограничные значения диаметров зон ингибиции роста и МПК антибиотиков в отношении *Staphylococcus* spp.

Препарат, микроорганизм	Содержание в диске мкг	Диаметры зон ингибиции, мм			Устойчивые	МПК, мкг/мл	Чувствительные
		устойчивые	Промежуточные	Чувствительные			
<i>β-лактамы</i>							
Ампициллин	10	≤ 28	-	≥ 29	≥ 0,5	-	≤ 0,25
Бензилпенициллин	10 ЕД	≤ 28	-	≥ 29	≥ 0,25	-	≤ 0,12
Оксациллин	1	≤ 10	11...12	≥ 13	≥ 4	-	≤ 2
Коагулазонегативные	1	≤ 17	—	≥ 18	≥ 0,5	—	≤ 0,25
Амоксициллин/клавуланат	20/10	≤ 19	—	≥ 20	≥ 8/4	—	≤ 4/2
Пиперациллин/тазобактам	100/10	≤ 17	—	≥ 18	≥ 16/4	—	≤ 8/4
Ампициллин/сульбактам	10/10	≤ 11	12...14	≥ 15	≥ 32/16	16/8	≤ 8/4
Тикарциллин/клавуанат	75/10	≤ 22	—	≥ 23	≥ 16/2	—	≤ 8/2
Цефалотин, цефазолин, цефаклор, цефуроксим NA, цефокситин	30	≤ 14	15...17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8
Цефуроксим аксетил	30	≤ 14	15...22	≥ 23	≥ 32	8...16	≤ 4
Цефотаксим	30	≤ 14	15...22	≥ 23	≥ 64	16...32	≤ 8
Цефтриаксон	30	≤ 13	14...20	≥ 21	≥ 64	16...32	≤ 8
Цефтазидим, цефепим	30	≤ 14	15...17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8
Имипенем, меропенем	10	≤ 13	14...15	≥ 16	≥ 16	8	≤ 4
<i>Аминогликозиды</i>							
Канамицин	30	≤ 13	14...17	≥ 18	≥ 64	32	≤ 16
Гентамицин, тобрамицин	10	≤ 12	13...14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4
Амикацин	30	≤ 14	15...16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16
<i>Хинолоны</i>							
Норфлоксацин	10	≤ 12	13...16	≥ 17	≥ 16	8	≤ 4
Пефлоксацин	5	≤ 12	13...16	≥ 16	≥ 8	4	≤ 2
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
<i>Тетрациклины</i>							
Тетрациклин	30	≤ 14	15...18	≥ 19	≥ 16	8	≤ 4
Доксициклин	30	≤ 12	13...15	≥ 16	≥ 16	8	≤ 4
<i>Макролиды</i>							
Эритромицин	15	≤ 13	14...22	≥ 23	≥ 8	1...4	≤ 0,5
Кларитромицин, азитромицин	15	≤ 13	14...17	≥ 18	≥ 8	4	≤ 2
<i>Линкозамиды</i>							
Линкомицин	15	≤ 17	18...20	≥ 21	≥ 8	4	≤ 2
Клиндамицин	2	≤ 14	15...20	≥ 21	≥ 4	1...2	≤ 0,5
<i>Гликопептиды</i>							
Ванкомицин	30	—	—	≥ 15	≥ 32	8...16	≤ 4
<i>Другие препараты</i>							
Левомецетин	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
Линезолид	30	—	—	≥ 21	—	—	≤ 4

4. Пограничные значения диаметров зон ингибиции роста и МПК антибиотиков в отношении *Enterococcus spp.*

Препарат	Содержание в диске, мкг	Диаметры зон ингибиции, мм			МПК, мкг/мл		
		Устойчивые	Промежуточные	Чувствительные	Устойчивые	Промежуточные	Чувствительные
<i>β-лактамы</i>							
Бензилпенициллин	10 ЕД	≤14	—	≥15	≥16	—	≤8
Ампициллин	10	≤16	—	≥17	≥16	—	≤8
<i>Хинолоны</i>							
Ципрофлоксацин	5	≤15	16...20	≥21	≥4	2	≤1
Норфлоксацин	10	≤12	13...16	≥17	≥16	8	≤4
Гатифлоксацин	5	≤14	15...17	≥18	≥8	4	≤2
Левифлоксацин	5	≤13	14...16	≥17	≥8	4	≤2
<i>Другие препараты</i>							
Левомецетин	30	≤12	13...17	≥18	≥32	16	≤8
Эритромицин	15	≤13	14...22	≥23	≥8	1...4	≤0,5
Тетрациклин	30	≤14	15...18	≥19	≥16	8	≤4
Доксициклин	30	≤12	13...15	≥16	≥16	8	≤4
Линезолид	30	≤20	21...22	≥23	8	4	≤2
Ванкомицин	30	≤14	15...16	≥17	≥32	8...16	≤4

5. Пограничные значения диаметров зон ингибиции роста и МПК антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae*

ПРЕПАРАТ	Содержание в диске, мкг	Диаметры зон ингибиции, мм			МПК, мкг/мл		
		Устойчивые	Промежуточные	Чувствительные	Устойчивые	Промежуточные	Чувствительные
<i>β-лактамы</i>							
Бензилпенициллин	1 мкг оксациллина	—	—	≥20	≥2	0,12...1	≤0,06
Амоксициллин	—	—	—	—	≥8	4	≤2
Амоксициллин/клавуланат	—	—	—	—	≥8/4	4/2	≤2/1
Цефотаксим, цефтриаксон, цефепим	—	—	—	—	≥4	2	≤1
Имипенем	—	—	—	—	—	0,25...0,5	≤0,12
Меропенем	—	—	—	—	≥1	0,5	≤0,25
<i>Хинолоны</i>							
Офлоксацин	5	≤12	13...15	≥16	≥8	4	≤2
Спарфлоксацин	5	≤15	14...17	≥18	≥2	1	≤0,5
Моксифлоксацин	5	≤14	15...17	≥18	≥4	2	≤1
Левифлоксацин	5	≤13	14...16	≥17	≥8	4	≤2
<i>Макролиды и линкозамиды</i>							
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
<i>Другие препараты</i>							
Левомецетин	30	≤20	—	≥21	≥8	—	≤4
Тетрациклин	30	≤18	19...22	≥23	≥8	4	≤2
Ко-тримоксазол	1,25/23,75	≤15	16...18	≥19	≥4/76	1/19...2/38	≤0,5/9,5
Линезолид	30	—	—	≥21	—	—	≤2
Ванкомицин	30	—	—	≥17	—	—	≤1

**6. Пограничные значения диаметров зон ингибиции роста и МПК антибиотиков в отношении *Streptococcus* spp.
(кроме *Streptococcus pneumoniae*)**

Препарат	Содержание в диске мкг	Диаметры зон ингибиции, мм			МПК, мкг/мл		
		Устойчивые	Промежу- точные	Чувстви- тельные	Устойчи- вые	Промежу- точные	Чувствительные
<i>β-лактамы</i>							
Бензилпенициллин (критерии дискодиффузионного метода только для (5-гемолитических стрептококков)	10 ЕД	≤19	20...27	≥28	≥4	0,25...2	≤0,12
Ампициллин (критерии дискодиффузионного метода только для р-гемолитических стрептококков)	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
<i>Хинолоны</i>							
Офлоксацин (только для β-гемолитических стрептококков)	5	≤12	13...15	≥16	≥8	4	≤2
Гатифлоксацин	5	≤17	18...20	≥21	≥4	2	≤1
Левифлоксацин	5	≤13	14...16	≥17	≥8	4	≤2
<i>Макролиды и линкозамиды</i>							
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
<i>Другие препараты</i>							
Левомецетин	30	≤20	—	≥21	≥8	—	≤4
Тетрациклин	30	≤17	18...20	≥21	≥16	8	≤4
Линезолид	30	—	—	≥21	—	—	≤2
Ванкомицин	30	—	—	≥17	—	—	≤1

ЛИТЕРАТУРА

- Антибиотики**, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии. Справочник/ В. Ф. Ковалев и др. — М.: Агропромиздат, 1988. — 223 с.
- Антимикробная терапия**. Карманный справочник/Д. П. Сэнфорд и др. — М.: Практика, 1996. — 220 с.
- Белоусов Ю. Б.** Формулярная система в антибиотикотерапии //Антибиотики и химиотерапия. — Т. 46, № 11. — С. 23—35.
- Егоров Н. С.** Основы учения об антибиотиках/Н. С. Егоров. — М.: Высшая школа, 1979.— 455 с.
- Зыкин Л. Ф.** Клиническая микробиология: достижения и перспективы//Актуальные проблемы биотехнологии и ветеринарной медицины: Сб. тр. Саратов. зоовет. ин-та. — Саратов, 1993. —С. 3—14.
- Зыкин Л. Ф.** Клиническая микробиология. Для чего она врачу? //Ветеринария Поволжья. - 2003. - № 1.-С. 17-18.
- Интязаров М. М.** Микрофлора тела животных. — М.: МВА им. К. И. Скрябина, 1994. - 20 с.
- Конина А. А.** Послеродовые эндометриты бактериальной природы у свиноматок: Информ. письмо. — Омск, 2003.
- Коршунова Г. С.** Эпидемиологическая ситуация по внутрибольничным инфекциям в РФ за 1997—2000 гг. //Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. - № 6. - С. 22-24.
- Костенко П. П.** Микробиология молока и молочных продуктов. — М.: Колос, 2002.
- Краткий курс** медицинской микробиологии /Г. М. Шуб и др. — Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2001. — С. 45—56.
- Кузнецов А. Ф.** Ветеринарная микология /А. Ф. Кузнецов. — СПб: Лань, 2001.-414 с.
- Малик Н. И.** Ветеринарные пробиотические препараты/Н. В. Малик, А.Н.Панин //Ветеринария. — 2001. — № 1. - С. 46—50.
- Методические указания** по лабораторной диагностике хламидиозной инфекции у животных [утв. Департаментом ветеринарии МСХ РФ 30 июня 1999 г. № 137-2/643].
- Навашин С. М., Фомина И. П.** Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. — М.: Медицина, 1982. — 498 с.
- Нейчев С.** Клиническая микробиология. — София: Медицина и физкультура, 1977.- 316 с.
- Обухов И. Л.** Хламидиоз. — Ульяновск, 2003. — 134 с.
- Плешакова В. И.** Инфекции органов мочеотделения у свиней: Информ. письмо. — Омск, 2001. — 14 с.
- Поздеев О. К.** Медицинская микробиология. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2002. — Гл. 38-39.
- Покровский В. И., Поздеев О. К.** Медицинская микробиология. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — Гл. 22—28.
- Практические аспекты** современной клинической микробиологии /Л. З. Скала и др. — Тверь: Триада, 2004. — 312 с.
- Рабинович М. И.** Химиотерапевтические средства. Справочник. — М: КолосС, 2004. - 192 с.
- Радчук Н. П.** Ветеринарная микробиология и иммунология.— М.: Агропром-издат, 1991.-С. 220-222.
- Рациональная антимикробная фармакотерапия:** Рук. для практикующих врачей/В. П.Яковлев и др. / Под общ. ред. В.П.Яковлева, С. В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — 1008Ч>. — (Рациональная фармакотерапия: Сер. Рук. для практикующих врачей; Т. 2).
- Смолянская А. З.** Дисбактериозы — инфекционные процессы смешанной этиологии//Антибиотики и медицинская биотехнология. — 1987.—Т. XXXII, №3.-С. 186-190.
- Справочник** госпитального эпидемиолога. — М, 1999.— С. 19—85.
- Страчунский Л. С., Муконин А. А.** Влияние фармакодинамики различных классов антибактериальных препаратов на режимы их дозирования //Антибиотики и химиотерапия. - 2000. - Т. 45. — № 4. - С. 40-44.
- Тараканов Б. В.** Механизм действия пробиотиков на микрофлору пищеварительного тракта и организм животных//Ветеринария. — 2000. — № 1. — С. 45—51.
- Чайка Н. А., Хазенсон Л. Б., Бутлер Ж. П.** Кампилобактериоз. — М: Медицина, 1988.-351 с.
- Швиденко И. Г.** Основы клинической микробиологии: Метод, рекомендации/ И. Г. Швиденко. — Саратов, 1989. — 26 с.
- Шендеров Б. А.** Нормальная микрофлора человека и некоторые вопросы микробиологической токсикологии//Антибиотики и медицинская биотехнология.— 1987.-Т. XXXII, № 3.-С. 164-170.
- Шендеров Б. А., Манвелова М. А.** Функциональное питание и пробиотики: микробиологические аспекты. — М.: Агар, 1997. — 23 с.
- Шуляк Б. Ф.** Руководство по бактериальным инфекциям собак: в 2-х т. —Т. 1. Грамположительные бактерии, молликуты и спирохеты. — М.: ОЛИТА, 2003. — 544 с.
- Шуляк Б. Ф.** Руководство по бактериальным инфекциям собак: в 2-х т. —Т. 2. Грамотрицательные бактерии. — М.: ОЛИТА, 2003. — 608 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава 1. Введение в клиническую микробиологию	5
Глава 2. Сепсис	8
2.1. Возбудители сепсиса	10
2.2. Лабораторная диагностика	10
Глава 3. Бактериологическое исследование органов дыхания. Возбудители пневмонии	11
Глава 4. Бактериологическое исследование органов мочеполовой сферы	16
4.1. Исследование мочевыводящих органов	16
4.2. Лабораторная диагностика	17
4.3. Исследование половых органов	18
4.3.1. Микрофлора половых органов	18
4.3.2. Микроорганизмы-возбудители	18
4.3.3. Лабораторная диагностика кампилобактериоза	19
4.3.4. Лабораторная диагностика хламидиоза	19
4.3.5. Возбудители эндометритов	20
Глава 5. Послеоперационные инфекции	21
Глава 6. Исследование отделяемого из глаза и уха	22
6.1. Микрофлора глаза	22
6.2. Микрофлора уха	26
Глава 7. Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта и дисбактериоз. Некоторые малоизвестные возбудители бактериальных кишечных инфекций	28
7.1. Дисбактериозы	30
7.2. Лабораторная диагностика дисбактериоза	31
7.3. Пробиотики	33
7.4. Некоторые малоизвестные возбудители бактериальных кишечных инфекций	36
Глава 8. Нозокомиальные (внутрибольничные) инфекции	38
Глава 9. Микозы животных	41
Глава 10. Антибиотики и другие химиопрепараты	45
10.1. Ингибиторы синтеза клеточной стенки	47
10.1.1. Пенициллины	47
10.1.2. Полусинтетические пенициллины	47
10.1.3. Потенцированные пенициллины	48
10.3.1. Аминогликозиды	52
10.3.2. Тетрациклины	53
10.3.3. Левомецетин (хлорамфеникол)	54
10.3.4. Макролиды	54
10.3.5. Линкозамиды	55
10.3.6. Оксазолидиноны	56
10.1.4. Гликопептиды	51
10.2. Препараты, нарушающие функции цитоплазматической мембраны	51
10.3. Ингибиторы синтеза белка	52
10.4. Карбопенемы и монобактамы	50
10.5. Бацитрацины	51
10.1.5. Цефалоспорины	48
10.4. Ингибиторы транскрипции и синтеза нуклеиновых кислот	57
10.4.1. Хинолоны	57
10.4.2. Рифампицин	58
10.5. Другие химиотерапевтические препараты	59
10.5.1. Производные нитроимидазола (метронидазол)	59
10.5.2. Сульфаниламиды и диаминопиримидины	59
10.5.3. Нитрофураны	59
10.6. Противомикозные антибиотики	60
10.6.1. Азолы	60
10.6.2. Полиеновые антибиотики	60
10.6.3. Другие противомикозные антибиотики	60
10.7. Устойчивость микроорганизмов к химиопрепаратам	61
10.8. Методы определения чувствительности к антибиотикам	64
10.9. Оценка антибиотикочувствительности отдельных групп бактерий	67
10.9.1. Оценка антибиотикочувствительности Enterobacteriaceae	67
10.9.2. Оценка антибиотикочувствительности <i>Pseudomonas</i> spp. и других неферментирующих бактерий	73
10.9.3. Оценка антибиотикочувствительности <i>Staphylococcus</i> spp	75
10.9.4. Оценка антибиотикочувствительности <i>Enterococcus</i> spp.	78
10.9.5. Оценка антибиотикочувствительности микроорганизмов со сложными питательными потребностями	80
10.10. Принципы рациональной химиотерапии	84
<i>Приложения</i>	85
<i>Литература</i>	93