

5. Чиж, А. С. Практическое руководство по нефрологии / А. С. Чиж. — Минск: Выш. шк., 2001. — 639 с.
6. A UK Multicentre Study of the Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens Causing Urinary Tract Infection / D. J. Farrell [et al.] // *Journal of Infection*. — 2003. — Vol. 46. — P. 94–100.
7. Gastmeir, P. Nosocomial urinary tract infections: many unresolved questions / P. Gastmeir // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2001. — № 7. — P. 521–522.
8. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Пособие для врачей / Н. А. Лопаткин [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 69–76.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — М.: Объединенная редакция «Боргес», 2002. — 381 с.
10. Paterson, D. L. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update / D. L. Paterson, R. A. Bonomo // *Clin Microbiol Rev*. — 2005. — Vol. 18 (4). — P. 657–686.
11. Сидоренко, С. В. Происхождение, эволюция и клиническое значение антибиотикорезистентности / С. В. Сидоренко // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1999. — № 12. — С. 19–22.
12. Страчунский, Л. С. β-Лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / Л. С. Страчунский // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 92–96.
13. Сидоренко, С. В. Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции / С. В. Сидоренко // *Инфекции и антимикробная терапия*. — 2002. — Т. 4, № 6. — С. 1–12.
14. Эйдельштейн, М. В. β-Лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования / М. В. Эйдельштейн // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 223–242.
15. Bush, K. Functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure / K. Bush, G. Jacoby, A. Medeiros // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1995. — Vol. 39. — P. 1211–1233.
16. Paterson, D. L. Extended-spectrum beta-lactamases: the European experience / D. L. Paterson // *Current Opinion in Infectious Diseases*. — 2001. — Vol. 14. — P. 697–701.
17. Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекций в России / Л. С. Страчунский [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 259–254.
18. Сидоренко, С. В. Молекулярные механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспориновым антибиотикам / С. В. Сидоренко, А. Г. Березин, Д. В. Иванов // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 6–16.
19. Variations in prevalence of strains expressing an extended-spectrum β-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region / P. L. Winocur [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2001. — Vol. 32. — P. 94–104.
20. Jones, R. N. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum β-lactamase in Europe / R. N. Jones, M. A. Pfatler // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2003. — № 9. — P. 708–712.
21. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax») / С. В. Сидоренко [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2005. — Т. 44, № 2. — С. 7–16.
22. Микробиологический пейзаж и продукция бета-лактамаз расширенного спектра действия при инфекции мочевыводящих путей / И. М. Устьянцева [и др.] // *Клиническая медицина*. — 2009. — № 3. — С. 56–59.
23. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections / G. C. Schito [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. — 2009. — № 6. — P. 87–96.
24. Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in patients with urinary tract infection / S. Ghafourian [et al.] // *Sao Paulo Med J*. — 2012. — Vol. 130 (1). — P. 37–43.
25. Tasli, H. Molecular characterization of TEM- and SHV-derived extended-spectrum beta-lactamases in hospital-based Enterobacteriaceae in Turkey / H. Tasli, I. Bahar // *Jpn J Infect Dis*. — 2005. — Vol. 58 (3). — P. 162–167.
26. Al-Agamy, M. H. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Riyadh, Saudi Arabia / M. H. Al-Agamy, A. M. Shibl, A. F. Tawfic // *Ann Saudi Med*. — 2009. — Vol. 29 (4). — P. 253–257.
27. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010 / D. J. Hoban [et al.] // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. — 2011. — Vol. 70 (4). — P. 507–511.
28. Характеристика микрофлоры мочевыводительной системы у больных с позвоночно-спинномозговой травмой / З. С. Науменко [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — № 3. — С. 37–45.
29. Ермакова, Т. С. Методы и системы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам / Т. С. Ермакова, Л. П. Титов // *НИИ ЭМ — практическому здравоохранению: Информационно-аналитический ежеквартальный бюллетень*. — Минск, 2000. — Вып. 4 (5). — С. 70–78.
30. Поляк, М. С. Теория и практика определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам диск-диффузионным методом (лекция) / М. С. Поляк // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2003. — № 1. — С. 25–32.
31. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2 1890 – 2004 г.) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 306–359.
32. Andrews, J. M. Determination of minimum inhibitory concentrations / J. M. Andrews // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2001. — Vol. 48. — P. 5–16.
33. Эйдельштейн, М. В. Выявление β-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Методические рекомендации / М. В. Эйдельштейн // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 183–189.
34. Лопухов, Л. В. Полимеразная цепная реакция в клинической микробиологической диагностике / Л. В. Лопухов, М. В. Эйдельштейн // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 96–106.
35. Шагинян, И. А. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций / И. А. Шагинян // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 82–95.

Поступила 27.06.2012

УДК 618.2:615.2/3

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ю. А. Лызикова, Е. А. Эйныш

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена информация об особенностях фармакокинетики лекарственных средств у беременных, категориях риска лекарственных препаратов при беременности, причинах неэффективности антибактериальной терапии.

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, антибактериальная терапия.

APPLICATION OF MEDICATIONS DURING PREGNANCY

Yu. A. Lyzikova, E. A. Einysh

Gomel State Medical University

The article presents information on the features of pharmacokinetics of medications in pregnant women, risk categories of drugs in pregnancy, causes of inefficiency of antibacterial therapy.

Key words: pregnancy, medicines, antibacterial therapy.

Во время беременности лекарственные средства применяют около 80 % женщин, при этом их влияние на течение и исходы беременности остается одной из наименее изученных областей медицины [1]. Определение безопасности лекарственных средств для матери и плода относится в настоящее время к приоритетным направлениям деятельности Европейского медицинского агентства в области изучения безопасности лекарственных средств в странах Евросоюза и США. В публикациях белорусских ученых отсутствуют данные об участии врачей в лечении беременных пациенток, в мониторинге безопасности лекарственных средств. В то же время врожденные пороки развития плода продолжают оставаться одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности в РБ. По данным О. Н. Ткачевой, 1,6 % российских врачей наблюдают в своей практической работе проявления тератогенного эффекта лекарственных препаратов [2]. Они считают, что лекарственные средства обуславливают до 4 % «больших» врожденных аномалий, к которым относят структурные дефекты, формирующиеся во время органогенеза и приводящие к серьезным нарушениям функции органов или смерти. Помимо «больших» врожденных аномалий лекарственные средства могут способствовать и развитию так называемых «малых» аномалий, то есть структурных отклонений от нормы, не приводящих к серьезным медицинским или косметическим последствиям, например, нарушений морфологии лица или гипоплазии дистальных фаланг и ногтей. Следует отметить, что у 20 % детей с врожденными аномалиями они носят множественный характер. Оценить точный вклад лекарственных средств в развитие врожденной патологии сложно в силу недостаточной изученности их эффектов на плод. Причина примерно 60 % случаев врожденных аномалий остается неизвестной, и не исключено, что часть из них может быть связана с применением лекарственных средств во время беременности. Кроме того, врожденные аномалии учитываются преимущественно у родившихся детей, в то время как серьезная патология развития, в том числе и не совместимая с жизнью является причиной спонтанных и медицинских аборт, что не учитывается в статистике.

Наиболее частыми медицинскими показаниями для назначения лекарственных препаратов беременным являются акушерские осложнения беременности — угроза ее прерывания, плацентарная недостаточность, гестоз [3]. В РБ продолжает оставаться высокой частота экстрагенитальной патологии у беременных, что также приводит к повышению потребления ими лекарственных средств [4]. Кроме того, в

Беларуси большинство лекарственных средств доступно пациентам без рецепта, что способствует распространению самолечения.

Применение лекарственных средств у беременных предполагает оценку врачом соотношения польза/риск в отношении матери и плода, что является сложной задачей. Прогнозировать результат воздействия лекарственного препарата на плод трудно, поскольку он зависит от многих факторов — генетических особенностей плода (восприимчивость к влиянию), патологии матери (особенности метаболизма, проницаемость плаценты), дозы медикамента, влияния других экзогенных факторов. Важно учитывать физиологические изменения, происходящие в организме беременных, которые могут приводить к существенным изменениям фармакокинетических параметров лекарственных средств [5]: увеличение внутрисосудистого объема; увеличение скорости клубочковой фильтрации; снижение уровня белков плазмы крови, что приводит к снижению связи препарата с белками крови и увеличению клиренса препарата; наличие плацентарного барьера; физиологическое «старение» плаценты, что приводит к увеличению трансплацентарной диффузионной способности, в результате которого повышается способность проникновения лекарств через плаценту; снижение двигательной активности желудочно-кишечного тракта, что сопровождается задержкой всасывания лекарств при приеме их внутрь; ускорение разрушения препаратов в печени. В литературных источниках имеются сообщения об усилении метаболизма антидепрессантов у беременных и необходимости повышения их дозы для поддержания терапевтического уровня концентрации в крови. Значительные изменения фармакокинетики у беременных также описаны для некоторых групп антибиотиков, в том числе для пенициллинов. Более того, метаболизм лекарственных средств может меняться в зависимости от сроков беременности и изменений уровня стероидных гормонов, влияющих на активность ферментов печени, что также следует учитывать при дозировании лекарственных средств во время беременности [6].

Лекарственные препараты переносятся от матери к плоду трансплацентарно: диаплацентарно (с кровью по сосудам пуповины) и параплацентарно (путем заглатывания плодом околоплодных вод, в которые лекарственные вещества попали при мочеиспускании плода). По отношению к плацентарному барьеру лекарственные вещества могут быть разделены на 3 группы:

1) лекарственные средства, не проникающие через плаценту и поэтому не причиняющие непосредственного вреда плоду;

2) лекарственные средства, проникающие через плаценту, но не оказывающие вредного воздействия на плод;

3) лекарственные средства, проникающие через плаценту и накапливающиеся в тканях плода; при этом существует опасность повреждения плода.

Подавляющее большинство лекарственных препаратов проникает через плаценту за счет диффузии и (или) активного транспорта. Эффективность проникновения зависит от размера лекарственных частиц (вещества с низким молекулярным весом проникают быстрее), растворимости в липидах, степени ионизации и связывания с белком, от толщины плацентарной мембраны и скорости кровотока в плаценте. В целом при увеличении срока беременности прохождение лекарств через плаценту в кровоток плода и амниотическую жидкость увеличивается. При длительном приеме происходит выравнивание их концентраций в организме матери и ребенка. В отличие от взрослого организма, у которого токсичность лекарственного средства лимитирована пороговой дозой, некоторые препараты для плода являются беспороговыми, то есть их повреждающее действие проявляется даже при минимальных дозах. Кроме того, возможно опосредованное влияние лекарственного препарата на плод, которое определяется функциональными сдвигами в организме беременной. Так, при лечении ганглиоблокаторами может развиваться гипоксия плода, что обусловлено возникающим под влиянием ганглиоблокаторов резким падением уровня артериального давления в организме беременной и снижением маточно-плацентарного кровотока [7]. Таким образом, назначение беременным стандартных доз ряда лекарственных средств может повлечь за собой как недостаточную эффективность, так и развитие токсических эффектов для матери и плода.

Повреждающее действие медикаментозных препаратов на плод вызывает несколько эффектов:

- эмбриолетальный (гибель эмбриона);
- тератогенный (врожденные пороки развития);
- эмбрио- и фетотоксический (морфофункциональные нарушения).

Срок беременности, в котором назначался лекарственный препарат, имеет решающее значение в характере повреждений эмбриона и плода. Существуют критические периоды эмбриогенеза, которые характеризуются наибо-

лее высокой чувствительностью клеток зародыша к воздействию внешней среды, в том числе и лекарственных средств.

• 1-й критический период (от 0 до 15 дней — зачатие, оплодотворение, предимплантационный период) — принцип «все или ничего»: лекарственные вещества, обладающие повреждающими свойствами, действуют на все клетки зародыша, что вызывает эмбриолетальный эффект (самопроизвольный аборт), или высокие регенераторные способности бластомеров эмбриона предохраняют его от воздействия повреждающих факторов.

• 2-й критический период (от 15 до 70 дней) — период «большого органогенеза», эмбрион особенно чувствителен к повреждающему действию лекарственных веществ, их прием вызывает тератогенный эффект, выраженность которого зависит от длительности действия повреждающего фактора: с 15-го по 36-й день — развиваются тяжелые инвалидизирующие врожденные пороки развития («большие аномалии»), с 36-го по 56-й день — относительно легкие пороки развития плода («малые аномалии»), с 56-го по 70-й день происходит развитие фетопатий.

• 3-й критический период (3–4 недели гестации) — плацентация, нарушение которой ведет к развитию плацентарной недостаточности (хроническая внутриматочная гипоксия плода, синдром задержки роста плода, антенатальная гибель плода).

• 4-й критический период (12–16 недель) — формирование наружных половых органов.

• 5-й критический период (18–22 недели) — формирование нервной системы, в том числе половая дифференцировка мозга.

В перинатальном периоде и в периоде грудного вскармливания лекарственные вещества также могут неблагоприятно влиять на плод и новорожденного. Таким образом, неблагоприятное воздействие лекарственных средств на плод может осуществляться в любом сроке беременности [8].

Для определения степени риска неблагоприятного воздействия лекарственных средств на плод широко применяется классификация категорий риска при беременности, разработанная в США Агентством по контролю безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA), в которой лекарственные средства распределены на 5 категорий от А (безопасные) до Х (противопоказанные).

Таблица 1 — Определение категорий риска классификации FDA

Категория риска	Определение
А	В контролируемых исследованиях у женщин не выявлено риска для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах). Возможность повреждающего действия на плод остается маловероятной.
В	Изучение репродукции на животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводились или нежелательные эффекты наблюдались в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах).

Окончание таблицы 1

Категория риска	Определение
C	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза лекарственных средств для беременной может оправдать его использование. Или исследование животных и контролируемые исследования у беременных не проводились.
D	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск (например, если лекарственное средство необходимо в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные препараты не могут быть использованы или неэффективны).
X	Исследования на животных или клинические наблюдения выявили нарушения развития плода и (или) имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения лекарственных средств у людей. Риск применения у беременных женщин превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть.

По данным многоцентрового анкетирования врачей России и Беларуси, 70 % терапевтов и 76,6 % акушеров-гинекологов используют эту классификацию в своей практической деятельности. Однако 28,4 % врачей не знакомятся с инструкциями по медицинскому применению и не применяют классификацию FDA в практике. Это приводит к назначению врачами широкого спектра лекарственных средств, не являющихся безопасными и эффективными. Ситуацию с потенциальными последствиями фармакотерапии усугубляют и сами пациентки. Это обусловлено их низкой приверженностью назначениям врача и высоким уровнем самолечения. Согласно результатам исследования, 28,7 % пациенток применяют растительные и синтетические лекарственные препараты без назначения врача, а 18 % беременных не придерживаются назначенной врачом терапии [2]. Опрос беременных показал, что среднее количество одновременно назначенных препаратов составляет 3,8 и колеблется от 0 до 16. При анализе анкет отмечено, что беременные, которым было назначено 5 препаратов, не применяли хотя бы один из них в 15 % случаях, при назначении 8 препаратов и более эта цифра возрастает до 50 %. По данным другого многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, проведенного российскими учеными, лекарственную терапию получали 100 % беременных [3]. Только 1,5 % пациенток принимали во время беременности исключительно витамины, минералы и препараты железа. Большинству беременных (62 %) назначалось от 6 до 15 лекарственных средств, причем 15 % женщин получали 16–20, а 5 % — 21–26 препаратов. Среднее количество назначенных препаратов составило 11 — от 1 до 26. Только треть (30,9 %) среди всех 5971 случаев проанализированных назначений лекарственных средств были безопасными для беременных (категория A), 11,1 % — относительно безо-

пасны (категория B), 13,5 % представляли потенциальный риск для плода (категории C, D и X), а 44,6 % всех назначавшихся средств не включены в классификацию FDA, их риск при беременности неизвестен. Таким образом, при проведении терапии лекарственными препаратами у беременных широко используются препараты с недоказанной клинической эффективностью и безопасностью при беременности, назначаются нерациональные комбинации лекарственных средств, допускается полипрагмазия, не соблюдаются режим дозирования и длительность терапии, отмечается низкая приверженность пациенток назначениям врача, самолечение.

Большое значение в лечении инфекционных заболеваний у беременных имеет химиотерапия, эффективность которой во многом зависит от чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Антибиотики подавляют процессы метаболизма бактерий путем связывания с мишенью, в качестве которой выступают либо ферменты, либо структурные молекулы бактериальной клетки [6]. Известно, что антибиотики действуют на микроорганизмы избирательно, не поражая клеток человека, поскольку мишень-рецептор находится в бактериальной клетке. При этом антибиотик должен быстро проникать в ткани организма, оказывая быстрый бактерицидный эффект при минимальном количестве побочных реакций. С этой целью в акушерстве и гинекологии наиболее часто используются бета-лактамы антибиотиков, такие как пенициллины и цефалоспорины. Бета-лактамы антибиотиков являются полярными гидрофильными соединениями, проникающие в клетки бактерий через каналы внешней мембраны. Молекулы бета-лактамов структурно аналогичны ацил-D-аланил-D-аланину, участвующим в синтезе основного компонента клеточной стенки бактерий — пептидогликана, поэтому его инактивация антибиотиком приводит к гибели бактерий, то есть, осуществля-

ется бактерицидный эффект. Основным фактором, ограничивающим клиническую эффективность бета-лактамовых антибиотиков, является возникновение устойчивости микроорганизмов. Антибиотикорезистентность — неизбежное клиническое явление, избежать которого практически невозможно. Резистентность микроорганизмов бывает природной и приобретенной. Природная устойчивость является постоянным видовым признаком бактерий и характеризуется либо отсутствием у них мишени для антибиотика, либо его недоступностью вследствие низкой проницаемости препарата внутрь клетки или ферментной инактивации. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях препарата, которые подавляют рост и размножение основной части микробной популяции. Формирование резистентности обусловлено либо приобретением новой генетической информации, либо изменением уровня экспрессии собственных генов [6].

С увеличением продолжительности применения того или иного антибиотика при эмпирическом подходе к лечению растет частота возникновения устойчивых форм. Формирование резистентности к антибиотикам у микроорганизмов происходит за счет генетических рекомбинаций, реже — мутаций и контролируется хромосомными и нехромосомными факторами [9]. Приобретенная резистентность к антибиотикам у бактерий проявляется чаще продукцией ферментов, инактивирующих или модифицирующих антимикробные препараты — пенициллиназы, цефалоспорины и карбапенемы (β -лактамазы), аминогликозиды (ацетилтрансферазы, фосфорилазы), цефалоспорины (цефалоспорииназы), хлорамфеникол (ацетилтрансферазы). Среди других биохимических механизмов устойчивости к антибиотикам у микроорганизмов установлено снижение проникновения или ускорение удаления препарата из клетки, изменение связывающей способности антибиотиков молекулами мишеней бактерий [10]. Высокая частота устойчивости возбудителей к антибиотикам и изменение спектра и уровня устойчивости микробных популяций в течение болезни обуславливают необходимость определения их чувствительности перед началом лечения [11]. При использовании классических методов определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам — метода серийных разведений в жидкой или плотной питательной среде — ответ может быть получен не ранее чем через 72 часа. Ускоренные методы определения чувствительности микроорганизмов к химиопрепаратам дают возможность получить ответ спустя 2 часа от

начала исследования. По принципу и механизму реакций, возникающих в результате действия антибиотиков, можно выделить пять групп ускоренных методов, которые основаны на:

1. Выявлении изменений ферментативной активности бактерий.

2. Выявлении изменений окислительно-восстановительного потенциала среды развивающимися микроорганизмами.

3. Цитоморфологической оценке изменений бактериальных клеток и формирования микроколоний.

4. Определении изменений оптической плотности среды растущей популяции или включения радиоизотопов в микробные клетки.

5. Использовании специальных питательных сред с ростовыми стимуляторами.

Сущность методов первой группы заключается в добавлении в мясопептонный бульон с глюкозой антибиотика, с последующим посевом. Устойчивые к данному антибиотику микроорганизмы усваивают глюкозу, что проявляется изменением кислотно-щелочного потенциала среды [12].

Методы второй группы, получившие наибольшее распространение, основаны на выявлении изменений окислительно-восстановительного потенциала среды развивающимися микроорганизмами в присутствии антибиотиков с помощью биологических и химических индикаторов.

Цитоморфологические ускоренные методы основаны на том принципе, что микроорганизмы, чувствительные к антибиотикам, не увеличивают размеров микробной колонии. Необходимость использования в методах этой группы специального технического оснащения делает их трудоемкими [13].

Ускоренные методы, основанные на выявлении динамики оптической плотности культур в присутствии антибиотика, обеспечивают стандартность исследования и ускоренное получение антибиотикограмм.

Методы пятой группы основаны на использовании специальных питательных сред с ростовыми стимуляторами для достижения быстро регистрируемых изменений в питательной среде.

Для лечебной практики большой интерес представляют экспресс-методы определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам, которые позволяют устанавливать антибиотикограмму возбудителя непосредственно в нативном материале, то есть без выделения чистой культуры, что сокращает время анализа до нескольких часов [14]. При использовании иммунофлюоресцентной методики для экспресс-определения антибиотикочувствительности необходимым условием является содержание в 1 мл материала не менее 10 микробных клеток, использование специ-

альных сред, минимальное количество сопутствующей микрофлоры. Более удачным приемом оказалась реакция непрямой гемагглюцинации. При использовании данной методики минимальное содержание возбудителя должно быть не менее 2×10^6 микробных клеток в 1 мл, время инкубации составляет 10–22 часа. О чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам свидетельствует не менее чем четырехкратное снижение титра соответствующего антигена в опытных посевах по сравнению с контрольными. Близкие условия и сроки проведения анализа получаются при использовании иммуноферментного твердофазного метода. Леви М. И. предложил экспресс-метод определения чувствительности к антибиотикам, при которой используется метод серийного разведения антибиотиков в цветной питательной среде, содержащей индикатор. При росте устойчивых к антибиотикам микроорганизмов снижается pH питательной среды и индикатор меняет свой цвет. Принципиально новый метод экспрессного определения лекарственной устойчивости разработан на основе использования реакции ДНК-гибридизации. Принцип метода заключается в применении ДНК-зондов, выявляющих у микробов генетические детерминанты, которые кодируют плазмидную или хромосомную резистентность микробной популяции к определенным типам антибиотиков. Благодаря высокой специфичности и чувствительности совместного применения полимеразной цепной реакции и метода молекулярной гибридизации обеспечивается возможность получения результатов в течение 6–8 часов от начала исследования нативного материала. Однако необходимость наличия сложного и дорогостоящего оборудования и реактивов ограничивает использование методов молекулярной диагностики на практике.

Полученные данные О. В. Бухарина и соавт., свидетельствуют о наличии хронобиологических колебаний чувствительности к антибиотикам различных видов микроорганизмов в течение суток. Подавляющее большинство исследуемых штаммов имеют сходное время максимальной антибиотикочувствительности — 11, 14, 17 часов. Выявленные общие интервалы антибиотикочувствительности можно рассматривать как время наиболее оптимального введения антибиотиков для проведения антибактериальной терапии. С другой стороны, хронобиологический подход является новой стратегией в борьбе с антибиотикорезистентностью, так как в течение суток резистентные культуры оказывались чувствительными к антибиотикам [15].

Эффективность антибиотикотерапии зависит от нескольких факторов. Она определяется правильным этиологическим диагнозом забо-

левания. Этиологическая диагностика без бактериологического подтверждения применима только в том случае, когда инфекция проявляется только симптомами, характерными для конкретного возбудителя, и не может быть вызвана другими патогенами. Эффект антибактериальной терапии будет наиболее полным при правильном выборе наиболее активного препарата и в то же время наименее токсичного для конкретной пациентки [16].

Развитие современных микробиологических технологий существенно расширяет возможности практических врачей в совершенствовании применения антибиотиков, но по-прежнему существует проблема неэффективности антибактериальной терапии [17]. Она может быть связана с:

1. Ошибками, возникающими на этапе клинической диагностики.
2. Техникой забора материала на микробиологическое исследование.
3. Транспортировкой материала на исследование.
4. Ошибками при проведении микробиологического исследования.
5. Клинической интерпретацией полученных результатов.
6. Методикой применения антибиотиков в клинике.

Ошибки, возникающие на этапе клинической диагностики

В зависимости от предполагаемого очага инфекции материалом могут быть различный биологический материал, но на проведение микробиологического исследования требуется время. В реальной клинической практике у врача нет времени для ожидания результатов. Поэтому при подозрении на инфекционное заболевание в зависимости от тяжести инфекции, спектра вероятных возбудителей назначают эмпирическую антибактериальную терапию, основанную на клиническом опыте лечения подобных пациентов. Только при выделении возбудителя и определении его чувствительности к антибиотикам становится реальным проведение целенаправленной терапии.

Ошибки, обусловленные техникой забора материала на микробиологическое исследование

При посеве материала из стерильных локусов основным условием получения достоверного результата является принятие мер профилактики контаминации. При посеве материала из нестерильных участков рост микрофлоры должен быть получен обязательно. Поэтому в данной ситуации возникают большие сложности с интерпретацией результатов, так как часто трудно сделать однозначный вывод: выявлен патоген или контаминат. В дан-

ных случаях желательно коллегиально обсуждать с микробиологами вопрос о необходимости антибактериальной терапии.

Таким образом, наиболее эффективным микробиологическое исследование будет в случае получения образца при целенаправленном поиске и с соблюдением мер по его контаминации.

Ошибки при проведении микробиологического исследования

В случае посева материала на фоне антибактериальной терапии интерпретация данных может быть неоднозначной. Если при посеве микрофлоры не выявлено, приходится решать дилемму: является ли образец стерильным или флора подавляется антибиотиком, который попадает в питательную среду. При росте микрофлоры на фоне антибактериальной терапии необходимо дифференцировать резистентность микроорганизмов от нарушения режима введения антибиотиков, использования неправильного пути введения препарата.

Ошибки, обусловленные клинической интерпретацией полученных результатов

В клинической практике концентрация микроорганизмов в области очага инфекции может существенно отличаться от количества микроорганизмов в стандартном образце, что может оказывать влияние на клиническую эффективность от лечения конкретным антибиотиком. Кроме этого, в клинической практике очень важно различать метициллин-резистентные штаммы стафилококков, прежде всего, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* [18]. У этих микроорганизмов нет места для связывания с бета-лактаминами антибиотиками, поэтому данные препараты категорически противопоказаны для данных пациентов. Клиническая неэффективность этих антибиотиков будет наблюдаться даже в тех случаях, если какие-то из них окажутся эффективными *in vitro*. На сегодняшний день убедительно доказано, что цефалоспорины не приемлемы для санации инфекций, вызванных патогенами, продуцентами бета-лактамаз [19].

Методика применения антибиотиков в клинике

Антибактериальная терапия может быть эмпирической или целенаправленной. При эмпирическом назначении препаратов основными факторами выбора являются область инфекции, тяжесть состояния больного, вероятные механизмы резистентности флоры. При целенаправленной терапии выбор антибиотика осуществляется на основании данных микробиологического исследования [20]. В клинической практике могут быть использованы среднетерапевтические и максимальнодопустимые дозы. Как правило, при выборе дозы препарата руководствуются данными, полученными в результате клинических испытаний [21]. Для не-

которых антибиотиков (бета-лактамов) предпочтителен метод постоянной инфузии. С учетом этого положения медленная внутривенная инфузия предпочтительнее болюсного введения. При выборе дозы антибиотиков для беременных следует помнить, что за счет амниотических вод и плаценты происходит увеличение распределения препаратов примерно вдвое [22, 23]. Однако сразу после родов объем распределения становится таким же, как у здоровых людей, что требует снижения дозы препаратов.

Заключение

Применение лекарственных средств у беременных предполагает оценку врачом соотношения «польза/риск» для матери и плода, что является сложной задачей. Учитывая, что при проведении медикаментозной терапии у беременных часто используются препараты с недоказанной клинической эффективностью и безопасностью, допускается полипрагмазия, не всегда соблюдаются рекомендуемые режим дозирования и длительность лечения, отмечается низкая приверженность пациенток к назначениям врача, распространено самолечение лекарственными препаратами. Таким образом, фармакотерапия у беременных требует оптимизации. Рациональное и эффективное применение лекарственных препаратов во время беременности требует обновления отраслевых стандартов и внедрения протоколов ведения беременных в соответствии с данными доказательной медицины. Перспективным направлением является разработка образовательных программ для врачей различных специальностей в сотрудничестве с компаниями-производителями лекарственных препаратов, создание национального регистра использования лекарственных препаратов во время беременности. Для обеспечения адекватной антибактериальной терапии у беременных врачи должны использовать в своей работе только результаты клинических исследований высокого уровня доказательности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Ушкалова, Е. А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачева, Н. А. Чухарева // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 4–7.
2. Первое всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты / О. Н. Ткачева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 4–7.
3. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. — М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. — 688 с.
4. Здоровье населения Республики Беларусь // Статистический сборник под редакцией Е. И. Кухаревич [Электронный ресурс]. — 2011. Режим доступа: <http://belstat.gov.by/homep/ru/publications/zdor/2011/main.php>. — Минск, 2011. — 256 с. Дата доступа: 19.06.2012.
5. Гудкова, Е. И. Ускоренные и экспресс-методы определения чувствительности и устойчивости микроорганизмов к антибиотикам / Е. И. Гудкова, А. А. Адарченко, Т. М. Ласточкина // Здоровоохранение. — 2006. — № 5. — С. 22–24.
6. Римжа, М. И. Механизмы формирования и преодоления резистентности бактерий к бета-лактаминам антибиотикам / М. И. Римжа // Медицина. — 2003. — № 4. — С. 18–20.

7. Шехтман, М. М. Лекарственная терапия соматических заболеваний у беременных и родильниц / М. М. Шехтман, О. В. Козина // Гинекология [Электронный ресурс]. — 2008–2009. — Т. 10, № 6. Режим доступа: <http://www.consiliummedicum.com/magazines/special/gynaecology/article/17533>. — Дата доступа: 19.06.2012
8. Черный, В. И. Антибиотикотерапия в акушерстве: безопасность применения при беременности и лактации / А. Н. Колесников, И. В. Кузнецова, Т. П. Кабанько // Новости медицины и фармации [Электронный ресурс]. — 2009. — № 271. Режим доступа: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-7839/article-7850/>. — Дата доступа: 19.06.2012.
9. Сазыкин, Ю. О. Антибиотикотолерантность. Ранние наблюдения и современные концепции / Ю. О. Сазыкин, А. М. Егоров // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — № 48(3). — С. 3–6.
10. Antibiotic use in pregnancy and lactation. What is and is not known about teratogenic and toxic risks / G. G. Nahum [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. — 2006. — Vol. 107. — P. 1120–1137.
11. Самсон, А. А. Анализ клинической неэффективности антибактериальной терапии / А. А. Самсон, В. Б. Белобородов // Медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 138–142.
12. Белобородов, В. Б. Дезэскалационная антибактериальная терапия — концепция повышения эффективности лечения тяжелых инфекций / В. Б. Белобородов // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 5. — С. 10–12.
13. Черкасов, С. В. Бактериальные механизмы колонизационной резистентности репродуктивного тракта у женщин / С. В. Черкасов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2006. — № 4. — С. 100–105.
14. Koch, A.L. Control hypothesis for tolerance to wall antibiotics / A. L. Koch // *Antimicrob. Agents chemotherapy*. — 2006. — № 45(10). — P. 2671–2675.
15. Биоритмы антибиотикорезистентности микроорганизмов / О. В. Бухарин [и др.] // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. — 2008. — № 5. — С. 35–38.
16. Brown, A. G. Naturally — occurring lactamase inhibitors with antibacterial activity / A. G. Brown, D. Rutterworth // *Journal Antibiot.* — 2007. — Vol. 29. — P. 668–669.
17. Lewis, K. Programmed death in bacteria / K. Lewis // *Microbiol. Mol. Biol. Resistance*. — 2012. — Vol. 182. — P. 503–514.
18. Silva, J. Mechanisms of antibiotic resistance / J. Silva // *Curr. Ther. Res.* — 2006. — № 57. — P. 30–35.
19. Белобородов, В. Б. Почему клиническая эффективность целенаправленной антимикробной терапии может быть ниже предполагаемой / В. Б. Белобородов // Клиническая антибиотикотерапия. — 2002. — № 6 (20). — С. 3–8.
20. Семенов, В. М. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам / В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко, И. В. Жильцов // Медицинские новости. — 2004. — № 2. — С. 10.
21. Шостак, В. А. Некоторые аспекты антибиотикотерапии в акушерстве и гинекологии / В. А. Шостак, Т. Н. Колгушкина, Е. Н. Корсаков // Рецепт. — 2005. — № 3(41). — С. 52–61.
22. Кулаков, В. И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 4. — С. 2–6.
23. Фисенко, В. П. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых в перинатологии / В. П. Фисенко, О. Г. Аксенова // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 4. — С. 6–9.

Поступила 22.06.2012

УДК 617-089.166:616.831-073.96

КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАК КОМПОНЕНТ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

А. В. Марочков

Могилевская областная больница

Проведено изучение изменений показателей гемодинамики, электроэнцефалографической энтропии, уровней глюкозы, лактата и кортизола у 85 пациентов, оперированных на органах брюшной полости, в условиях эффективной анестезиологической защиты на основе многокомпонентной эндотрахеальной анестезии с применением ингаляционных анестетиков и тотальной внутривенной анестезии.

Установлено, что контроль уровня глюкозы, кортизола и лактата в сыворотке крови во время абдоминальных операций является информативным биохимическим показателем адекватности анестезии и может с успехом применяться на практике, как соответствующая часть интраоперационного мониторинга.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, анестезия, кортизол.

CONTROL OF LABORATORY PARAMETERS LEVEL AS A COMPONENT OF ANESTHESIA MONITORING IN PATIENTS UNDERGOING ABDOMINAL SURGERY

A. V. Marochkov

Mogilev Regional Hospital

The changes in the parameters of hemodynamic, electroencephalographic entropy, levels of glucose, lactate and cortisol were studied in 85 patients, operated on organs of abdominal cavity in the conditions of effective anesthesiological protection on the basis of multicomponent endotracheal anesthesia with application of inhalation anesthetics and total intravenous anesthesia.

It was determined that the control level of glucose, cortisol and lactate in blood serum was an informative biochemical indicator of anesthesia adequacy during abdominal operations and can be successfully employed as a corresponding part of the intraoperational monitoring.

Key words: abdominal surgery, anesthesia, laboratory control.

Введение

Изучение динамики уровня глюкозы, кортизола и лактата у пациентов во время производства самых различных хирургических вмешательств представлено в ряде публикаций [1,

2]. В проводимых исследованиях, в частности, показано, что эффективное обезболивание не ведет к избыточному росту концентрации кортизола [3, 4], однако до настоящего времени не определено, какой уровень кортизола является