

От главного редактора журнала И.Н.Захаровой

Уважаемые коллеги!

Изобретение антибактериальных препаратов стало одним из величайших научных открытий, повлекших за собой модификацию картины многих заболеваний. Эффективное противодействие возбудителям инфекций изменило и историю человечества и позволило сохранить жизнь и здоровье миллионам людей. Однако к настоящему моменту мы столкнулись с оборотной стороной активного применения антибиотиков – ростом резистентности микроорганизмов к наиболее важным и широко применяемым из них. В ближайшем будущем не ожидается появления новых и доступных антибактериальных средств. Грамотное использование этой группы лекарственных препаратов – единственный путь сохранения их эффективности.

В нашем журнале мы начинаем публикацию актуальных рекомендаций по антибактериальной терапии «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике». Уважаемые читатели, в этом номере вы можете ознакомиться с первой частью этих рекомендаций.

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год

С.В.Сидоренко^{1,2}, С.В.Яковлев³, Т.В.Спичак³, М.П.Суворова³, В.В.Рафальский^{4,5}, В.К.Таточенко⁶, И.А.Дронов³, И.Н.Захарова⁷, А.Л.Заплатников⁷, Н.А.Геппе³, Ю.В.Лобзин¹, Б.А.Абеуова⁸, Г.Г.Бояджян⁹, М.Д.Бакрадзе⁶, А.Б.Малахов³, Э.Б.Мумладзе⁷, Г.Т.Мырзабекова¹⁰, Н.И.Урсова^{11*}

¹ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9;

²ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

⁴АНО Институт клинической фармакологии. 214000, Россия, Смоленск, ул. Ново-Киевская, д. 9;

⁵ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;

⁶ФГАУ Научный центр здоровья детей Минздрава России. 119991, Россия, Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1;

⁷ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

⁸Карагандинский государственный медицинский университет. 100008, Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, д. 40;

⁹МК Арабкир. 0014, Армения, Ереван, ул. Мамиконянц, д. 30;

¹⁰АО Казахский медицинский университет непрерывного образования. 050057, Казахстан, Алматы, ул. Манаса, д. 34;

¹¹ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Редакторы:

Профессор Яковлев Сергей Владимирович

Профессор Рафальский Владимир Витальевич

Профессор Сидоренко Сергей Владимирович

Профессор Спичак Татьяна Владимировна

Для цитирования: Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 4: 10–20.

Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016

S.V.Sidorenko^{1,2}, S.V.Yakovlev³, T.V.Spichak³, M.P.Suvorova³, V.V.Rafalskiy^{4,5}, V.K.Tatochenko⁶, I.A.Dronov³, I.N.Zakharova⁷, A.L.Zaplatnikov⁷, N.A.Geppe³, Yu.V.Lobzin¹, B.A.Abeuova⁸, G.G.Boyardzhyan⁹, M.D.Bakradze⁶, A.B.Malakhov³, E.B.Mumladze⁷, G.T.Myrzabekova¹⁰, N.I.Ursova^{11*}

¹Research Institute of Children's Infections. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 9;

²I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

⁴Institute of Clinical Pharmacology. 214000, Russian Federation, Smolensk, ul. Novo-Kievskaya, d. 9;

⁵Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28;

⁶Scientific Center of Children Health of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii prosp., d. 2, str. 1;

⁷Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

⁸Karaganda State Medical University. 100008, Republic of Kazakhstan, Karaganda, ul. Gogolia, d. 40;

⁹Arabkir. 0014, Republic of Armenia, Erevan, ul. Mamikonians, d. 30;

¹⁰Kazakh Medical University of Continuing Education. 050057, Kazakhstan, Almaty, ul. Manasa, d. 34;

¹¹M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shepkinska, d. 61/2

For citation: Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Spichak T.V. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 4: 10–20.

*Полный список авторского коллектива приведен в клинических рекомендациях: Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Пре100 Принт, 2016. www.antimicrob.net

Содержание

Предисловие ко второму изданию

Введение. Современные проблемы инфекций и антимикробной терапии в амбулаторной практике

Раздел 1. Цель и задачи практических рекомендаций

Раздел 2. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций в Российской Федерации

2.1. Резистентность возбудителей инфекций дыхательных путей

2.2. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей

2.3. Резистентность возбудителей инфекций, передаваемых половым путем.

2.4. Резистентность возбудителей кишечных инфекций

Раздел 3. Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Раздел 4. Стратегические вопросы уменьшения использования антимикробных средств в амбулаторной практике

Раздел 5. Роль клинического фармаколога в осуществлении экспертизы качества назначения антибиотиков

Раздел 6. Тактические вопросы рационального применения антимикробных средств

6.1. Обоснование назначения антибактериальных средств

6.2. Обоснование выбора АМП при внебольничных инфекциях

6.3. Обоснование дозирования антимикробных препаратов

6.4. Путь введения антимикробных препаратов

6.5. Комбинированное назначение антимикробных препаратов

6.6. Показания для назначения антимикотиков

6.7. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

6.8. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии отмены

6.9. Оригинальные и генерические антимикробные препараты

6.10. Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций в амбулаторной практике

6.11. Средства «сопровождения» антибактериальной терапии

Список сокращений

АБП – антибактериальные препараты

АБТ – антибактериальная терапия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМП – антимикробные препараты

АМТ – антимикробная терапия

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

БГСА – β-гемолитический стрептококк группы А

БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВП – внебольничная пневмония

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей

ИДП – инфекции дыхательных путей

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИЭ – инфекционный эндокардит

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ЛС – лекарственное средство

МВП – мочевыводящие пути

МПК – минимальная подавляющая концентрация

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

ОБРС – острый бактериальный риносинусит

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

Раздел 7. Рекомендации по выбору антибиотиков у взрослых для лечения наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред)

7.1. Инфекции верхних дыхательных путей

7.2. Инфекции нижних дыхательных путей

7.3. Инфекции мочевыводящих путей

7.4. Инфекции кожи и мягких тканей

7.5. Инфекции, передаваемые половым путем

7.6. Инфекции пищеварительного тракта

7.7. Инфекции в акушерстве и гинекологии

Раздел 8. Рекомендации по этиотропной терапии гриппа и других вирусных инфекций

Раздел 9. Профилактика инфекций в амбулаторной практике

9.1. Антимикробная профилактика

9.2. Вакцинопрофилактика у детей и взрослых

Раздел 10. Рекомендации по выбору антибиотиков у детей для лечения наиболее распространенных инфекций верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред)

10.1. Острый средний отит

10.2. Острый ринит/острый риносинусит

10.3. Острый тонзиллит

10.4. Острый бронхит и острый бронхолит

10.5. Внебольничная пневмония

Раздел 11. Особенности применения антимикробных средств у отдельных категорий пациентов

11.1. Применение антимикробных препаратов при беременности и лактации

11.2. Применение антибиотиков у пожилых

Раздел 12. Нежелательные лекарственные реакции при применении антимикробных средств

Раздел 13. Этиологическая диагностика инфекций в амбулаторной практике

Приложение 1. Формуляр антимикробных средств для медицинских организаций 1-го уровня

Приложение 2. Методология проведения клинико-эпидемиологических исследований потребления антимикробных средств и оценки адекватности антимикробной терапии в амбулаторной практике

ОРЛ – острая ревматическая лихорадка

ОСО – острый средний отит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

CLSI – Clinical and Laboratory Standard Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов

DDD – defined daily dose, установленная суточная доза

EDL – Essential Drug List

ESC – European Society of Cardiology, Европейское кардиологическое общество

EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по оценке антибиотикочувствительности

FDA – Food and Drug Administration, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США

IDSA – Infectious Diseases Society of America, Общество по инфекционным болезням США

Ig – иммуноглобулин

MRSA – метициллин-резистентные стафилококки

NICE – National Institute for Clinical Excellence, Национальный институт клинического мастерства

NNTB – number needed to treat for an additional beneficial outcome

NNTH – number needed to treat for an additional harmful outcome

Предисловие ко второму изданию

В 2014 г. экспертами МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» в содружестве с Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов и Российским обществом акушеров-гинекологов были созданы Российские практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике»¹, внедрение которых привело к определенным положительным сдвигам по снижению необоснованной и нерациональной антибактериальной терапии в практическом здравоохранении.

Российские практические рекомендации, подготовленные с участием специалистов разного профиля (терапевтов, педиатров, пульмонологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, урологов, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, клинических фармакологов и микробиологов), охватывают общие проблемы антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций, стратегию и тактику применения антимикробных средств, а также содержат конкретные рекомендации по антибиотикотерапии наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике. Основной целью данных практических рекомендаций является сдерживание распространения антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей внебольничных инфекций, прежде всего за счет уменьшения частоты необоснованного назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей, а также оптимизации применения антибиотиков при бактериальных инфекциях.

За прошедшие после издания рекомендаций 2 года произошли существенные изменения в состоянии антибиотикорезистентности, характеризующиеся прежде всего значительным ростом в России, странах Восточной Европы и Средней Азии устойчивости пневмококков к макролидным антибиотикам (превысившим уровень в 20%), продолжающимся снижением чувствительности урогенитальной кишечной палочки к фторхинолонам, появлением устойчивых штаммов микоплазм к макролидам, высокой резистентностью *Helicobacter pylori* к кларитромицину. Эти тревожные факты послужили основанием для пересмотра рекомендаций в разделе, посвященном выбору антибиотиков для лечения инфекций разной локализации.

Проблема резистентности имеет важное социально-экономическое значение. Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека, в том числе внебольничных, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков, представляет серьезную угрозу системам здравоохранения большинства стран мира. В этих условиях формирование стратегии рациональной антимикробной терапии приобретает первостепенное значение. Учитывая глобализацию антибиотикорезистентности и одинаковые тенденции ее распространения в странах с общим географическим положением, тесными социально-экономическими связями и сходными системами здравоохранения, наиболее эффективными такие мероприятия по сдерживанию антибиотикорезистентности будут при объединении специалистов из разных стран и согласованной программе действия.

На основании Резолюции 1-го Евразийского экспертного совета по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике, состоявшегося 1 октября 2015 г. в Тбилиси, было принято основополагающие решения для сотрудничества:

1. Антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социально-экономическое значение.

2. Для разработки эффективной стратегической программы по ограничению распространения антибиотикорезистентности и рационализации применения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике необходимы объединение врачей разных специальностей из разных стран и разработка совместных мер по достижению этих целей.

3. В качестве первоочередной и определяющей дальнейшие этапы задачи целесообразно создание совместных Евразийских клинических рекомендаций по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике.

4. В качестве основы для создания Евразийских клинических рекомендаций следует использовать практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» 2014 г. с изменениями и дополнениями, которые были обсуждены на заседании Евразийского экспертного совета.

В результате совещаний экспертов 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г. была утверждена новая редакция клинических рекомендаций. В последней редакции рекомендаций были сделаны ряд изменений по сравнению с предыдущей версией:

1. Для более четкого позиционирования антибиотиков принято решение в рекомендациях по лечению выделять средства 1, 2 и 3-й линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деления препаратов на средства выбора и альтернативные.

2. В связи с существенным ростом устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к макролидным антибиотикам и необходимостью сохранения этого класса препаратов в медицине эксперты рекомендуют позиционировать макролиды для лечения респираторных инфекций как средства 2-й и даже 3-й линии терапии. Большинство экспертов признано целесообразным для лечения инфекций дыхательных путей ограничить перечень рекомендованных макролидов только двумя – 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином с указанием на предпочтение джозамицина в связи с более низкой устойчивостью к нему пневмококков. Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей в связи с концепцией параллельного ущерба, так как макролиды с длительным периодом полувыведения способствуют формированию устойчивости среди респираторных патогенов и в глобальном плане ответственны за сложившуюся неблагоприятную ситуацию с этим классом антибиотиков. Данная позиция согласуется с позицией Всемирной организации здравоохранения, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях. Кроме того, нельзя обойти вниманием наличие у азитромицина кардиотоксичности и документированного в ряде исследований повышения риска внезапной смерти у некоторых категорий пациентов, что не позволяет считать азитромицин безопасным антибиотиком.

Назначение антипневмококковых фторхинолонов в амбулаторной практике следует существенно ограничить как по неблагоприятному профилю безопасности этих препаратов, так и в концепции параллельного ущерба (нарушения микробиологии вследствие неоправданно широкого антибактериального спектра, риск антибиотикоассоциированной суперинфекции, вызванной *Clostridium difficile*, риск формирования устойчивости у микобактерий туберкулеза). Данная позиция совпадает с мнением экспертов Управления по контролю лекарственных средств и лекарств в США – Food and Drug Administration, призывающих ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключать этот класс антибиотиков для лечения брон-

¹Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидорова, В.В.Рафальский, Т.В.Слесарь. М.: Пре100 принт, 2014. www.antimicrob.net

хита, синусита и неосложненных инфекций мочевыводящих путей^{2,3}.

В рекомендациях по лечению инфекций дыхательных путей выделены подгруппы пациентов, имеющих риск инфекций, вызванных полирезистентными пневмококками. Подчеркнута необходимость увеличения суточной дозы пенициллинов для преодоления устойчивости у этой категории пациентов.

С целью преодоления и сдерживания антибиотикорезистентности эксперты новой редакции клинических рекомендаций подчеркивают необходимость обращать внимание пациентов на строгое соблюдение предписанного режима и длительности антибактериальной терапии. Следует помнить о не-

обходимости использовать современные оптимальные лекарственные формы антибиотиков с гарантированной высокой и стабильной биодоступностью. В частности, лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток обладают более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью, и их назначение следует рассматривать как важный компонент в реализации мероприятий по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности⁴.

*Президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»
профессор С.В.Яковлев*

Введение. Современные проблемы инфекций и антимикробной терапии в амбулаторной практике

Антимикробные средства относятся к лекарственным препаратам, эффективность которых является наиболее очевидной. Внедрение антибиотиков в медицинскую практику привело к снижению летальности при наиболее тяжелых и широко распространенных инфекционных болезнях (пневмония, менингит, эндокардит, туберкулез и др.), а также снижению заболеваемости некоторыми социально значимыми болезнями, такими как острая ревматическая лихорадка (ОРЛ).

Первоначальные успехи применения первых антибиотиков и связанные с этим фактом оптимизм и дальнейшие перспективы разработки новых антимикробных средств позволили ученым и клиницистам в 1950-е и 1960-е годы высказать мнение о победе медицины над микробами и реальном устранении инфекционных болезней как значительного фактора общественной жизни человечества. Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причем особую остроту и драматизм проблема приобрела в последние 5–10 лет, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиотикам. Такая ситуация позволила специалистам высказать опасение о приближении «постантибиотической эры».

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов (АМП) является способность микроорганизмов формировать устойчивость (резистентность) к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при необоснованном и избыточном применении АМП в качестве средств профилактики в медицине, средств самолечения широкими кругами населения, средств стимуляции роста животных и птиц в сельском хозяйстве. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности была осознана научным сообществом практически сразу же после появления первых антибиотиков, однако в течение многих лет проблема решалась за счет разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих устойчивость.

Ситуация стала меняться к худшему с середины 1990-х годов, когда в силу ряда экономических причин и фундаментальных биологических препятствий процесс разработки и внедрения в практическую медицину новых АМП замедлился, а процесс распространения резистентности ускорился за счет роста потребления этих препаратов, прежде всего за счет их доступности. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятии Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. документе «Глобальная стра-

тегия по сдерживанию резистентности». В этом документе были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, а их реализацию было рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения. В следующем документе 2014 г. ВОЗ призывает все заинтересованные стороны, включая лиц, формирующих политику и осуществляющих планирование в системе здравоохранения, общественность, практикующих врачей и провизоров, а также фармацевтическую промышленность, принимать конкретные ответственные меры по борьбе с нарастающей антибиотикорезистентностью (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>). Актуализируя проблему антибиотикорезистентности, эксперты ВОЗ предупреждают врачей и общество о реальности наступления «доантибиотической эры», когда инфекционные заболевания опять станут неизлечимыми. В документе предложены конкретные шаги на разных уровнях (регуляторные органы здравоохранения, руководители лечебно-профилактических учреждений, врачи стационаров и врачи амбулаторно-поликлинического звена) по сдерживанию антибиотикорезистентности и сохранению арсенала эффективных антибиотиков.

Однако в глобальном плане эти меры оказались недостаточными. Результаты различных эпидемиологических исследований документируют рост и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов как в стационарах, так и вне стационаров. Это объясняется тем, что формирование устойчивости микробов к антибиотикам является многофакторным процессом, причем многие его составляющие взаимосвязаны. Известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к росту их устойчивости к используемым антибиотикам и снижению их эффективности. Другим, гораздо более глобальным по последствиям феноменом, является формирование устойчивости не только у микробов – возбудителей инфекции, но и среди представителей сапрофитной микрофлоры, не являющихся этиологическими значимыми. Этот феномен получил название «сопутствующий ущерб» (collateral damage) антибиотикотерапии. Таким образом, распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра.

В глобальном плане наибольшее количество АМП назначается врачами первичного звена, прежде всего для лечения острых респираторных инфекций. Поэтому определяющим составляющим сдерживания антибиотикорезистентности являются ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и

²FDA approves safety labeling changes for fluoroquinolones. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm500325.htm>

³FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm513183.htm>

⁴Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014; 6: 4–5.

рационализация их использования. Комплекс необходимых для этого мероприятий по рационализации применения АМП с целью повышения их эффективности и сдерживания антибиотикорезистентности обозначается как управление антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship) и представлен в настоящих рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения АМП в медицинских организациях 1-го уровня.

Данные практические рекомендации предназначены в помощь врачам первичного звена как общей прак-

тики, так и разных специалистов (терапевты, педиатры, пульмонологи, оториноларингологи, урологи, акушеры-гинекологи, дерматовенерологи) по рациональному применению АМП для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Рекомендации также адресованы тем специалистам поликлиник, которые имеют возможность влиять на принятие решений по стратегическим и тактическим вопросам использования АМП, – главным врачам и заместителям главных врачей по профилю, клиническим фармакологам.

Раздел 1.

Цель и задачи практических рекомендаций

Целью практических рекомендаций являются:

- Рационализация применения антимикробных лекарственных средств (ЛС) в амбулаторной практике.
- Сдерживание антибиотикорезистентности.

Задачами практических рекомендаций являются:

- Предоставление врачам первичного звена современной информации об этиологии внебольничных инфекций и распространении в России антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей респираторных, мочеполовых и кишечных инфекций.
- Предоставление врачам разных специальностей практической информации по рациональному применению антимикробных средств для лечения наиболее распространенных форм бактериальных и вирусных инфекций у взрослых и детей.
- Предоставление врачам информации по тактике применения антимикробных средств с позиций доказательной медицины.

- Обучение вопросам рационального и безопасного применения антимикробных средств у отдельных «проблемных» категорий пациентов – беременных и кормящих женщин, детей младшего возраста, пожилых, пациентов с коморбидностью.
- Предоставление врачам информации по современным возможностям этиологической диагностики инфекций в амбулаторной практике.
- Обсуждение возможности антибиотикопрофилактики и вакцинопрофилактики инфекций в амбулаторной практике.
- Предоставление организаторам здравоохранения и клиническим фармакологам рекомендаций по оптимизации применения АМП в амбулаторной практике и мероприятиям по сдерживанию антибиотикорезистентности.
- Обсуждение необходимых мер по информированию населения, пациентов, родителей об угрозе распространения антибиотикорезистентности, необходимости точного соблюдения предписанного режима антибактериальной терапии (АБТ) и опасности самолечения антибиотиками.

Раздел 2.

Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций в Российской Федерации

Глобальное распространение среди возбудителей инфекционных болезней человека антимикробной резистентности (антибиотикорезистентности), происходящее на фоне сокращения разработок новых препаратов, представляет серьезную угрозу системам здравоохранения большинства стран, в том числе и России. В этих условиях формирование стратегии рациональной АБТ приобретает первостепенное значение. Предпосылками для формирования такой стратегии должны служить доказательные данные об эффективности антибактериальных препаратов (АБП) при отдельных нозологических формах инфекционных болезней, а также данные о текущем уровне резистентности среди ведущих возбудителей. Применительно к возбудителям внебольничных инфекций общепринятой практикой является оценка распространенности резистентности в пределах государства или крупного географического региона. В случае России использование в качестве ориентира для формирования стратегии АБТ результатов многоцентровых исследований, охватывающих значительные регионы, может привести к определенным ошибкам. При всей важности результатов таких исследований приоритет должен сохраняться за более локальными данными, вероятно, в пределах регионов, характеризующихся устойчивыми внутренними экономическими и социальными связями.

До недавнего времени в РФ единственный руководящий документ по оценке антибиотикочувствительности (Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.2. 1890-04) был основан на рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standard Institute – CLSI) [1].

В 2014 г. группой экспертов было инициировано внедрение в микробиологических (бактериологических) лабораториях РФ идеологии и методологии разработанной Европейским комитетом по оценке анти-

биотикочувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [2], как наиболее научно обоснованной. Основанные на документах EUCAST клинические рекомендации по оценке антибиотикочувствительности доступны на сайте Федеральной электронной медицинской библиотеки Минздрава России (http://193.232.7.120/feml/clinical_ref_0001425607S/HTML/#), предполагается их ежегодное обновление. Более оперативные данные, касающиеся изменений в методологии и критериях оценки антибиотикочувствительности, доступны на веб-сайте EUCAST www.euCAST.org.

Рассмотрение деталей идеологии и методологии EUCAST выводит за рамки настоящего раздела. Однако необходимо отметить, что кроме некоторых различий в методологии проведения оценки антибиотикочувствительности между документами EUCAST и CLSI существуют различия в отдельных пограничных значениях. В результате оценка, относящая к категории «чувствительная» в одной системе, может быть отнесен к категории «устойчивая» в другой системе. Таким же образом при оценке антибиотикочувствительности выборки изолятов процент чувствительных и устойчивых при использовании разных систем окажется различным.

Приведенные факты значительно осложняют анализ динамики антибиотикорезистентности при сравнении результатов, полученных в разные периоды времени с использованием различных подходов, в ряде случаев затрудняют сравнение вообще оказывается невозможным. В настоящее время при публикации результатов изучения антибиотикочувствительности необходимо четко указывать критерии и методологию исследования. Следовательно, наличие требования необходимо соблюдать при анализе и цитировании публикаций.

2.1. Резистентность возбудителей инфекций внебольничных путей

Термином бактериальным возбудителям внебольничных инфекций (ВБИ) внебольничных путей (ИДП), выделяемых, которые рассматривается как показание для назначения АБТ, относится ограниченная группа микро-

организмов: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*.

2.1.1. *S. pneumoniae*

β-Лактамы. Основу терапии пневмококковых инфекций составляют β-лактамные антибиотики. Устойчивость пневмококков к этим антибиотикам обусловлена модификацией структуры пенициллинсвязывающих белков. Особенностью оценки чувствительности пневмококков к β-лактамам являются значительные различия между критериями чувствительности EUCAST и CLSI (табл. 1), а также невозможность использовать диско-диффузионный метод. Указанный метод применяется только для скрининга чувствительности к оксациллину. Согласно рекомендациям EUCAST изоляты, демонстрирующие зону задержки роста 20 мм и более вокруг диска с 1,0 мкг оксациллина, считаются чувствительными ко всем β-лактамам (кроме цефаклора) при всех показаниях. При меньших значениях зоны задержки роста изоляты, вызвавшие менингит, считаются устойчивыми к пенициллину, при инфекциях другой локализации для оценки чувствительности к пенициллину необходимо определить минимальную подавляющую концентрацию – МПК (методом серийных разведений или эспилометрическим методом – Е-тест). При диаметре зоны 8,0 мм и более изоляты считают чувствительными к ампициллину, амоксициллину, пиперациллину (в комбинации с ингибиторами или без них), цефепиму, цефотаксиму, цефтаролину, цефтобипролу и цефтриаксону, однако если изолят выделен при менингите, то результат надо подтвердить определением МПК. При диаметре зоны менее 8,0 мм необходимо во всех случаях определить МПК.

Результаты методических корректных исследований по оценке антибиотикоустойчивости *S. pneumoniae* в РФ приведены в табл. 2.

Наиболее широко цитируемым в России является исследование ПеГАС, в рамках которого проводили наблюдения за антибиотикорезистентностью среди *S. pneumoniae* с 1999 по 2009 г. [3]. В публикации приводятся данные об уровне антибиотикорезистентности изолятов пневмококков, выделенных в течение трех временных периодов: с 1999 по 2003 г., с 2004 по 2006 г. и с 2006 по 2009 г. В каждый из указанных периодов в исследование было включено 791, 913 и 715 изолятов *S. pneumoniae*, полученных от пациентов всех возрастных групп из 27, 20 и 14 центров соответственно. Наиболее очевидными достоинствами исследования являются его длительность и высокий методический уровень микробиологических исследований. В работе приведены данные о географической локализации центров, участвующих в исследовании, но не указано, сколько изолятов было выделено в каждом из центров, что затрудняет возможность применения полученных данных для обоснования эмпирической терапии пневмококковых инфекций в отдельных географических регионах. Согласно расчетам, проведенным на основании данных, представленных в работе, в последний из временных периодов (с 2006 по 2009 г.) в каждом из участвующих центров в исследование ежегодно было включено в среднем по 13 изолятов.

К сожалению, из-за неточностей и противоречий, допущенных в публикации при оценке полученных результатов, возникают определенные трудности. В разделе «Материалы и методы» авторы указывают, что для интерпретации были использованы критерии CLSI, однако в соответствующей таблице приведены критерии, предлагаемые CLSI для изолятов, полученных из ликвора, несмотря на то, что в исследование включены преимущественно респираторные изоляты, требующие иной интерпретации. Анализ фактических данных, представленных в работе, и дополнительные расчеты позволяют заключить, что к «нечувствительным» по EUCAST (промежуточным + устойчивым) относятся 11,2% изолятов, а к нечувствительным по CLSI – 1,4%. В работе отмечена низкая частота выделения изолятов, нечувствительных к амоксициллину и цефотаксиму по CLSI: 0,4% и 1,0% соответственно. В работе также приведены данные об уровне чувствительности пневмококков к цефиксиму и цефтибутену, однако ни CLSI, ни EUCAST не рассматривают эти препараты как антипневмококковые и не предлагают критериев чувствительности. Используемые авторами критерии чувствительности предлагаются CLSI для оценки чувствительности представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

В 2010 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования, проводившегося в Москве, Ярославле, Санкт-Петербурге, Томске и Иркутске [4]. В рамках этого исследования наблюдение за устойчивостью пневмококков в Москве и Ярославле проводили с 1998 по 2007 г., результаты для этих городов анализировали совместно, в данном регионе было получено наибольшее количество изолятов. В других городах количество изолятов было существенно меньшим, в связи с чем их анализ в настоящий обзор не включали. В публикации не представлены данные о количестве центров, участвовавших в работе в каждом городе, в исследование были включены изоляты от пациентов всех возрастных групп. Как следует из таблицы, частота выделения изолятов со сниженной чувствительностью ко всем изученным β-лактамам к концу периода наблюдения была существенно выше, чем в предыдущем исследовании.

В опубликованной в 2014 г. работе, посвященной в основном серотиповому составу пневмококков, приве-

Таблица 1. Критерии чувствительности *S. pneumoniae* к β-лактамам антибиотикам (МПК, мкг/мл)

Антибиотики	Источник выделения штамма	Критерии EUCAST	Критерии CLSI
		S≤/R>	S≤/R≥
Пенициллин	Ликвор	0,06/0,06	0,06/0,12
	Другие	0,06/2,0	2/8
Амоксициллин*	–	–**	2/8
Ампициллин*	–	0,5/2	–
Цефотаксим, цефтриаксон	Ликвор	0,5/2	0,5/2
	Другие		1/4

*При лечении инфекций, вызванных изолятами с промежуточной чувствительностью, избегать назначения оральных форм ампициллина и амоксициллина; **использовать результаты, полученные при определении МПК ампициллина.

Таблица 2. Результаты исследований по оценке чувствительности *S. pneumoniae* к β-лактамам в РФ (% нечувствительных изолятов = промежуточных + устойчивых)

Публикация	Пенициллин, П+У		Амоксициллин, П+У	Цефотаксим, П+У	
	EUCAST>0,06 мг/л	CLSI>2,0 мг/л	CLSI>2,0 мг/л	EUCAST>0,5 мг/л	CLSI>1,0 мг/л
Регионы РФ, 2006–2009 [3]*	11,2	1,4	0,4	–	1,0
Москва, Ярославль, 2007 [4]	24,0	5,0	2,5	6,5	2,0
Москва, 2009–2013 [5]	29,0	–	–	–	–
Регионы РФ, 2008–2012 [6]	19,8	1,0	2,3	6,6**	1,7**
Санкт-Петербург, 2010–2013 [7]	44,9	9,6	4,8	10,0	3,2

*Ок. в тексте анализ данных, приведенных в публикации; **в работе оценивалась чувствительность к цефтриаксону. П – промежуточные изоляты, У – устойчивые изоляты.

дены данные о чувствительности к пенициллину 835 изолятов (относящихся к 45 серотипам), выделенных в 5 стационарах Москвы, преимущественно (71%) из носоглотки у детей в возрасте до 6 лет [5]. При проведении скрининга дисками с оксацилином у 29% изолятов было выявлено снижение чувствительности. Часть (n=189) была изучена с помощью E-теста. Снижение чувствительности подтверждено у 176 человек; из них у 18 МПК пенициллина была 2,0 мг/л и более. Эти данные сложно интерпретировать, поскольку изоляты с МПК 2,0 мг/л по критериям CLSI относятся к категории чувствительных. Данные о чувствительности пневмококков к другим β-лактамам в работе не приведено.

По данным многоцентрового исследования изолятов, полученных в 2008–2012 гг., в 36 городах России (детали географии не приведены) частота снижения чувствительности к пенициллину составила 19,8%. Частота снижения чувствительности к амоксициллину и цефтриаксону была близка к этому показателю из более ранней работы [4]. В приведенной работе, кроме известных антибиотиков, была оценена антипневмококковая активность нового цефалоспорины – цефтаролина. По уровню активности и частоте устойчивости цефтаролин превосходил базовый цефалоспорины – цефтриаксон.

Среди 250 изолятов пневмококков, выделенных в период с 2010 по 2013 г. в трех стационарах Санкт-Петербурга у детей с острым средним отитом (ОСО), внебольничной пневмонией (ВП) и у здоровых носителей [7] процент нечувствительности к пенициллину по критериям как EUCAST, так и CLSI оказался существенно выше, чем в ранее цитируемых работах, составив соответственно 44,9% и 9,6%. Устойчивость к амоксициллину продемонстрировали 4,8% изолятов, к цефотаксиму – 10,0% и 3,2% по критериям EUCAST и CLSI соответственно. При ОСО и у носителей нечувствительные изоляты выделяли приблизительно с одинаковой частотой, при ВП – несколько чаще.

При сопоставлении результатов анализируемых исследований необходимо отметить, что различия в их дизайне затрудняли сравнение результатов, но обеспечивали охват больших категорий пациентов. Наиболее тревожной тенденцией является выявленный в последних работах выраженный рост устойчивости к β-лактамам пневмококков, выделенных у детей в Москве и Санкт-Петербурге. В настоящее время неясно, насколько эти данные могут быть экстраполированы на другие регионы и другие возрастные группы. Одной из причин выявленной тенденции может быть более высокий по сравнению с другими городами России уровень потребления антибиотиков, однако подтверждения этому предположению нет.

Независимо от причины рост устойчивости *S. pneumoniae* к β-лактамам вызывает необходимость пересматривать дозировки, используемые для лечения респираторных инфекций, прежде всего ОСО и ВП, вызванных штаммами пневмококка со сниженной чувствительностью к амоксициллину. Фармакокинетические и фармакодинамические расчеты показывают, что для лечения инфекций, вызванных пневмококками со сниженной чувствительностью к амоксициллину, суточная доза этого антибиотика должна быть увеличена для взрослых до 3,0–4,0 г [8], а для детей – до 90 мг/кг [9].

Оценивая роль β-лактамов в лечении пневмококковых инфекций, необходимо отметить, что в этой группе антибиотиков некоторые препараты лишены значимой антипневмококковой активности, оценка чувствительности пневмококков к ним нецелесообразна. В соответствии с рекомендациями EUCAST при запросе со стороны клиницистов бактериологическая лаборатория может сообщать об устойчивости, не проводя исследований. К таким препаратам относят пенициллиностабильные пенициллины (оксациллин), а также ряд оральных и парентеральных цефалоспоринов: цефалексин, цефазолин, цефдроксим, цефтибутен и цефтазидим [2].

Макролиды. Макролиды в лечении респираторных инфекций можно оценить как препараты 2-й линии. Устойчивость пневмококков к этим антибиотикам опосредуется двумя основными механизмами: метилированием участка связывания 50S-субъединицы рибосомы (ферменты метилазы, кодируются erm-генами) и активным выведением (эффлюксные помпы, кодируемые mef-генами). В проявлении резистентности к макролидам существуют определенные закономерности. Метилирование участка связывания рибосом приводит к значительному повышению МПК (более 16,0 мкг/мл) всех макролидных антибиотиков, а активному выведению подвергаются только 14- и 15-членные макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин и азитромицин). Таким образом, на практике распространены следующие фенотипы пневмококков: чувствительные ко всем макролидам; устойчивые ко всем макролидам и линкозамидам (MLSB-фенотип); устойчивые к 14- и 15-членным макролидам, но чувствительные к 16-членным и линкозамидам (M-фенотип). MLSB-фенотип проявляется в двух вариантах: конститутивном (cMLSB) и индуцибельном (iMLSB). Пневмококки с индуцибельным фенотипом могут продемонстрировать невысокий уровень резистентности к 16-членным макролидам и линкозамидам, что делает их похожими на изоляты с M-фенотипом и вызывает необходимость в дифференцировке. При лечении инфекций, вызванных изолятами с M-фенотипом, применение 16-членных макролидов и линкозамидов оправдано, а при iMLSB-фенотипе связано с повышенным риском неудачи. Для исчерпывающей оценки чувствительности пневмококков к макролидам достаточно исследовать чувствительность к двум препаратам: одному представителю 14- и 15-членных макролидов (например, к эритромицину) и одному представителю группы 16-членных макролидов и линкозамидов (например, к клиндамицину). Для дифференцировки cMLSB- и iMLSB-фенотипов применяют тест D-зоны. Наиболее точные результаты удается получить при молекулярной детекции erm- и mef-генов.

Результаты исследований по оценке чувствительности к основным представителям указанных групп антибиотиков (эритромицину и клиндамицину) представлены в табл. 3. Как и в случае с β-лактамами, уже в период с 2004 по 2007 г. уровень устойчивости к макролидам (прежде всего к 14-ти 15-ти членным) в Москве был почти в 2 раза выше, чем в среднем по России. Наиболее существенные изменения в уровне устойчивости к макролидам произошли в последние годы: в Москве уровень устойчивости достиг 26%, а в Санкт-Петербурге – 31%. Более чем двукратное увеличение частоты устойчивости к макролидам отмечено в сравнении по дизайну исследованиях, выполненных в 2006–2009 гг. [3] и 2008–2012 гг. [6].

Определенный интерес представляет выявление в Москве высокой частоты пневмококков (до 30%), несущих одновременно две детерминанты устойчивости к макролидам: erm (B) и различных вариантов mef-генов [5, 10]. В Санкт-Петербурге и других регионах России метилирование и эффлюкс имеют приблизительно равное значение.

Таблица 3. Результаты исследований по оценке чувствительности *S. pneumoniae* к макролидам в РФ (% чувствительных изолятов)

Пациенты	14- и 15-членные макролиды	16-членные макролиды, клиндамицин
Россия, РФ, 2004–2007 [3]	6,4	4,3
Москва, 2004–2007 [11]	11,4	8,9
Москва, 2008–2012 [6]	26,0	20,0
Россия, РФ, 2006–2009 [3]	15,5	9,0
Санкт-Петербург, 2008–2012 [7]	31,2	14,8

раторных 1-й линии. биотикам и: метили- щы рибо- генами) и , кодируе- сти к мак- мерности. м приво- < (более в, а актив- 15-член- цин, рок- на прак- пневмо- устойчив- SB-фено- идам, но м (М-фе- риантах: (iMLSB). и могут де- тности к то делает вызывает ении ин- и, приме- в оправ- шенным чувств- ично ис- : одному (напри- вительно дов (на- цировки D-зоны. при мо- тельно- упп ан-) пред- и, уже в я к мак- ным) в по Рос- уровне ледные 26%, а в ое уве- дам от- ях, вы-]. ение в), несу- вости к ов mef- ах Рос- близи-

Практическое значение выявленных фактов крайне велико, следует признать, что эмпирическое назначение макролидов для лечения пневмококковых инфекций сопряжено с неоправданно высоким риском неудачи лечения, особенно при тяжелом течении.

Распространение устойчивости к фторхинолонам и другим антибиотикам. Респираторные фторхинолоны до настоящего времени сохраняют высокий уровень антипневмококковой активности. Устойчивости к левофлоксацину и моксифлоксацину не было выявлено ни в более ранних [3], ни в более поздних исследованиях [7]. Однако необходимо отметить, что в соответствии с рекомендациями по терапии респираторных инфекций респираторные фторхинолоны являются препаратами второго выбора. Необходимо также отметить, что предлагаемые EUCAST критерии чувствительности к левофлоксацину предполагают его использование в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Уровень устойчивости к ко-тримоксазолу и тетрациклину во всех исследованиях был высоким, хотя и варьировал в значительных пределах: 16,6–57% и 21,5–33,2% соответственно, что практически исключает их использование для лечения респираторных инфекций.

2.1.2. *H. influenzae*

По сравнению с пневмококками спектр природной чувствительности гемофильной палочки несколько уже. Микроорганизм мало чувствителен к пенициллинам, из β-лактамов наибольшей активностью характеризуются аминопенициллины, защищенные аминокислотами, цефалоспорины II–III поколений. Именно эти препараты составляют основу терапии как легких, так и тяжелых инфекций, вызываемых *H. influenzae*. Устойчивость этих бактерий к β-лактамам связана либо с продукцией β-лактамаз, либо с модификацией пенициллинсвязывающих белков.

В период с 2002 по 2004 г. частота продукции *H. influenzae* β-лактамаз в Москве колебалась в пределах 32–49%. Выявляли единичные изоляты, устойчивые к ампициллину, но не продуцирующие β-лактамазы. Шагмоза устойчивых к цефтриаксону, выявлено не было. Частота устойчивости к тетрациклину и ко-тримоксазолу среди *H. influenzae* колебалась в пределах 8–30% и 30–40% соответственно. Ципрофлоксацин, офлоксацин и моксифлоксацин обладают сходной активностью в отношении *H. influenzae*, устойчивости к этим препаратам в РФ не зарегистрировано [12]. В 2006 г. в Москве, по неопубликованным данным, наблюдался рост частоты устойчивости к ампициллину до 30,7% в основном за счет продукции β-лактамаз. По результатам многоцентрового исследования, опубликованном в 2014 г. [13], в среднем по России частота устойчивости к ампициллину находилась на уровне 3%, уровень устойчивости к другим антибиотикам был приблизительно таким же, как и в предыдущей работе. В течение 2011–2012 гг. в Санкт-Петербурге выявляли лишь единичные изоляты *H. influenzae*, продуцирующие β-лактамазы, однако в 2015 г. частота продукции β-лактамаз возросла до 10–15% (собственные неопубликованные данные). Сходные данные о частоте устойчивости к ампициллину (11,8%) получены и в многоцентровом исследовании в период с 2008 по 2012 г. [6]. Эти факты еще раз подчеркивают необходимость локального наблюдения за уровнем резистентности клинически значимых патогенов.

Интерпретация результатов оценки чувствительности *H. influenzae* к макролидам является спорным моментом. МПК всех макролидов в отношении этого микроорганизма существенно выше, чем в отношении грамположительных бактерий. Этот факт объясняется наличием у *H. influenzae* конститутивно функционирующей системы активного выведения макролидов [14]. Фармакокинетические расчеты свидетельствуют, что концентрации макролидных антибиотиков, создающиеся в очаге инфекции, недостаточны для эрадикации *H. influenzae* [15]. Приведенные факты в достаточной степени подтверждают точку зрения EUCAST о слабой корреля-

ции между МПК макролидов в отношении *H. influenzae* и исходом лечения и позволяют отнести микроорганизм к категории промежуточной чувствительности к макролидам. Следует признать, что макролиды не являются адекватными антибиотиками для лечения инфекций, вызванных *H. influenzae*.

2.1.3. *M. catarrhalis*

Микроорганизм является относительно редким, мало вирулентным респираторным патогеном и характеризуется высокой природной чувствительностью к большинству АБП. К особенностям *M. catarrhalis* относятся наблюдаемая повсеместно высокая частота продукции β-лактамаз, разрушающих природные и полусинтетические пенициллины, но чувствительных к действию ингибиторов. В России частота продукции β-лактамаз колеблется в пределах 90–98% [16]. Частота устойчивости к АБП других групп (фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу) отсутствует или минимальна.

2.1.4. *S. pyogenes*

S. pyogenes (β-гемолитические стрептококки группы А – БГСА) высокочувствительны ко многим АБП, при этом устойчивости к β-лактамам, являющимся средствами выбора при лечении стрептококковых инфекций, в мире до сих пор не зарегистрировано, несмотря на почти 70-летний период применения пенициллина, что является уникальным фактом среди возбудителей болезней человека.

Определенной проблемой является устойчивость к макролидным антибиотикам, рассматриваемым в качестве средств, альтернативных β-лактамам. Механизмы устойчивости *S. pyogenes* к макролидам во многом сходны с таковыми у пневмококков, устойчивость может обуславливаться двумя основными механизмами: метилированием рибосомальной РНК и активным выведением антибиотиков. Как и среди пневмококков, среди *S. pyogenes* наблюдают три фенотипа устойчивости к макролидам (M, iMLSB и cMLSB). В качестве маркерных антибиотиков при оценке чувствительности достаточно использовать эритромицин и клиндамицин. При этом следует отметить, что для лечения нетяжелых инфекций кожи и мягких тканей, вызванных стрептококками с индуцибельной резистентностью, EUCAST допускает использование коротких курсов клиндамицина и признает, что развитие конститутивной резистентности маловероятно. Клиническое значение индуцибельной устойчивости при лечении тяжелых стрептококковых инфекций не установлено [2].

По данным многоцентрового исследования в период с 1999 по 2009 г. в разных регионах России (преимущественно в Центральном и Уральском) наблюдали снижение уровня резистентности *S. pyogenes* к эритромицину от 5,6 до 0,6%, уровень устойчивости к клиндамицину был ниже 1,0% [17]. Однако в другом исследовании, проведенном в Москве, Ярославле, Томске и Иркутске в 2004–2006 гг., частота устойчивости к эритромицину оказалась выше и составила в указанных городах соответственно 7,7%, 8,3%, 15,6% и 28,2%. Подавляющее большинство изолятов (до 90%) демонстрировали M-фенотип (сохранили чувствительность к клиндамицину) [11]. Еще в одном исследовании в Москве в период с 2011 по 2015 г. отмечен рост устойчивости к эритромицину с 4,9 до 17,5%, к клиндамицину – от 2,4 до 9,2%, у 70% макролидустойчивых изолятов были обнаружены erm-гены либо в качестве единственной детерминанты устойчивости, либо в комбинации с mef-генами [18]. По суммарным данным многоцентрового исследования, опубликованном в 2015 г., частота устойчивости к эритромицину составила 7,1%, а к клиндамицину – 0,6% [6].

Суммируя представленные данные, следует признать, что уровень резистентности *S. pyogenes* к макролидам между отдельными регионами может существенно различаться, что в очередной раз подчерки-

нные
тиды,
ицин

важает важность локальных данных. Очевидна также тенденция к росту частоты резистентности к макролидам, что требует большей ответственности при назначении этих антибиотиков в качестве альтернативных средств при лечении стрептококковых инфекций.

Как и в других регионах, в России наблюдали высокую частоту устойчивости *S. pyogenes* к тетрациклину, этот показатель колебался в пределах 35–50%, что исключает возможность применения всей группы тетрациклинов для лечения стрептококковых инфекций, уровень устойчивости к ко-тримоксазолу и хлорамфениколу невысок (менее 10%). Иногда для лечения инфекций, вызванных пиогенными стрептококками, могут применяться фторхинолоны, устойчивость к левофлоксацину или моксифлоксацину выявляется крайне редко.

2.2. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей

Ведущим патогеном внебольничных инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) считается *Escherichia coli*, на долю которой приходится 70–90% случаев острого цистита и пиелонефрита. Опубликованы результаты наблюдения за распространением резистентности среди возбудителей ИМВП в течение 2004–2005 гг. в Москве [19], а также результаты исследований УТИАР I и УТИАР II, проводившихся в 4 городах России [20]. Во всех работах были получены принципиально сходные результаты, но в то же время выявлены и некоторые количественные различия.

Частота устойчивости *E. coli* к налидиксовой кислоте варьировала от 8,9 до 22,2%, между ципрофлоксацином и левофлоксацином была отмечена полная перекрестная резистентность, ее частота варьировала от 4,8 до 16%. К ампициллину были устойчивы 33,9–40,6% штаммов, к защищенным пенициллинам – 12,1–25,9%, к цефуроксиму – 0,8–6,8%, устойчивость к цефалоспорином III поколения проявляли 0–3,1% штаммов. К нитрофурантоину устойчивость колебалась от 1,2 до 11,6%. Наибольший уровень устойчивости был отмечен к ко-тримоксазолу: от 19,4 до 31%. Среди более редких грамотрицательных возбудителей ИМВП (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др.) частота устойчивости ко всем АБП была на 5–7% выше.

Тенденции, выявленные в начале 2000-х годов, полностью подтвердились в ходе многоцентрового исследования ДАРМИС [21]. Сохраняется тенденция к росту устойчивости к фторхинолонам и аминопенициллинам. В отношении ведущего возбудителя внебольничных ИМВП – *E. coli* наибольшую активность проявляли фосфомицин, нитрофураны и цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтибутен). При этом доля БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* составила 2,3% при неосложненных ИМВП, что свидетельствует о возможности применения цефалоспоринов (цефиксим) в амбулаторной практике при известной чувствительности микроорганизмов к ним. Данные о невысоком распространении БЛРС-продуцентов среди возбудителей внебольничных ИМВП подтверждаются в исследовании 2009 г., проведенном в регионах Центрального федерального округа РФ, в котором не было выделено ни одного устойчивого к цефалоспорином III поколения уропатогена, при этом МПК для 90% исследованных штаммов была низкой для цефиксима и составила 0,125 мг/л [22].

Рост устойчивости возбудителей МВП к фторхинолонам следует признать важнейшей негативной тенденцией последних лет, указанный факт послужил ос-

новой для исключения фторхинолонов из рекомендаций по эмпирической терапии МВП [23].

2.3. Резистентность возбудителей инфекций, передаваемых половым путем

Среди возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), проблемы формирования и распространения антибиотикорезистентности касаются в основном *Neisseria gonorrhoeae*. Современный уровень распространения устойчивости среди гонококков в России следует считать близким к критическому. Начиная с 2004 г. в стране функционирует эффективная система наблюдения за распространением устойчивости среди этих бактерий, по данным за 2006 г. 74,8% штаммов гонококков были устойчивы к пенициллину, 74,5% – к тетрациклину, 51,5% – к фторхинолонам [24]. На этом фоне колебания в частоте распространения устойчивости между отдельными географическими регионами в 10–20% не имеют существенного значения. В ходе наблюдения в последующие годы была выявлена тенденция к росту устойчивости к спектиномицину (до 8,3%) и азитромицину (до 5,2–10,7%) [25].

Крайне неблагоприятной тенденцией следует признать появление изолятов *N. gonorrhoeae* с повышенными значениями МПК цефтриаксона (0,25 мкг/мл). Насколько быстро будет распространяться устойчивость к цефтриаксону в настоящее время, сложно предсказать, однако, если это произойдет, возможности этиотропной терапии гонореи будут крайне ограничены. До настоящего времени отсутствуют данные о распространении среди гонококков устойчивости к цефиксиму. В других географических регионах выделены штаммы с устойчивостью к цефалоспорином III поколения.

2.4. Резистентность возбудителей кишечных инфекций

На территории России, как и во всем мире, среди ведущих возбудителей кишечных инфекций – сальмонелл и шигелл – наблюдаются значительные межвидовые различия в частоте распространения резистентности. Так, если наиболее распространенные *Salmonella enteritidis* сохраняют высокую чувствительность (более 85%) к основным АБП, применяемым для лечения кишечных инфекций (ампициллину, тетрациклину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу и цефотаксиму), то для *Salmonella typhimurium* характерна крайне высокая частота устойчивости (более 50%) ко всем перечисленным препаратам. Следует отметить, что эти результаты получены в Центральном, Западном и Северо-Западном регионах России (собственные неопубликованные данные) и экстраполировать их на другие регионы можно лишь с большой осторожностью. Среди большинства сальмонелл (в том числе и среди *Salmonella typhi*) отмечаются признаки снижения чувствительности к фторхинолонам – наиболее эффективным препаратам при лечении кишечных инфекций.

Среди шигелл несколько большая частота устойчивости к ампициллину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу и тетрациклину характерна для *Shigella flexneri* в сравнении с *Shigella sonnei*, но даже среди *S. sonnei* этот показатель для всех перечисленных препаратов превышает 50%. Устойчивость к фторхинолонам и цефалоспорином III поколения среди шигелл остается редкостью.

К сожалению, в РФ практически отсутствуют данные о распространении резистентности среди таких важных возбудителей кишечных инфекций, как *Campylobacter* spp.

Раздел 3. Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

Последнее десятилетие ознаменовалось широким распространением в популяции антибиотикорезистентных штаммов наиболее актуальных возбудителей

внебольничных инфекций, прежде всего дыхательных путей (пневмококк) и мочеполовых органов (кишечная палочка, гонококк), что требует, с одной стороны, реализации неотложных мероприятий по сдерживанию распространения резистентности, и с другой – коррекции существующих рекомендаций по лечению этих инфекций в плане выбора антибиотика и его до-

ированных. Рекомендации по терапии обсуждаются в разделах 6–9 настоящих практических рекомендаций.

В связи с наличием указанных проблем актуальным в настоящее время является соблюдение базовых принципов рационального применения АМП в амбулаторной практике, которые сформулированы в следующих положениях.

Десять принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике

1. АМП следует назначать только при наличии обоснованных показаний: документированная или предполагаемая бактериальная инфекция (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики).

2. Выбор оптимального режима АБТ следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика и подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.

3. При выборе АМП необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.

4. Избегать назначения АМП низкого качества и с недоказанной эффективностью.

5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.

6. Первичную оценку эффективности АБТ следует проводить в интервале 48–72 ч после начала лечения.

7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима АБТ и опасности самолечения антибиотиками.

8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения АМП (препарат, точная доза, кратность приема, длительность применения).

9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций.

10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине.

Продолжение публикации
в «Consilium Medicum. Педиатрия», №1, 2017.

References

1. CLSI Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth International Supplement. CLSI document M100–S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute, 2014.
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0. 2015. <http://www.eucast.org>.
3. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., группа исследователей проекта «PeGAS». Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС). Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2010; 12: 1–13. / Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V., group of investigators of the project «PeGAS». Dynamics of resistance to antibiotics of Streptococcus pneumoniae in Russia for the period 1999–2009 gg. (Results of a multicenter prospective study of the PEGAS). Klin. mikrobiologiya i antimikrobn. khimioterapiya. 2010; 12: 1–13. [in Russian]
4. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудинина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди Streptococcus pneumoniae и ее клиническая значимость. Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55: 12–20. / Savinova T.A., Sidorenko S.V., Budanov S.V., Grudinina S.A. Dynamics of spread of resistance to beta-lactam antibiotics among Streptococcus pneumoniae and its clinical significance. Antibiotiki i khimioterapiya. 2010; 55: 12–20. [in Russian]
5. Wozniak N, Alyabjeva N, Ponomarenko O et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive Streptococcus pneumoniae circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. Int J Infect Dis 2014; 20: 58–62.
6. Азовскова О.В., Сухорукова М.В., Сидоренко С.В. и др. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации. Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2015; 17: 217–26. / Azovskova O.V., Sukhorukova M.V., Sidorenko S.V. i dr. Chuvstvitel'nost' osnovnykh возбуdiviteley bakterial'nykh infektsiy k tseftarolinu v Rossiyskoy Federatsii. Klin. mikrobiologiya i antimikrobn. khimioterapiya. 2015; 17: 217–26. [in Russian]
7. Калининская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О. и др. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав Streptococcus pneumoniae, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1–2): 9–18. / Kalininskaya O.S., Belanov S.S., Volkova M.O. i dr. Antibiotikorezistentnost' i serotipovyy sostav Streptococcus pneumoniae, vydelennykh u detey v Sankt-Peterburge v 2010–2013 gg. Antibiotiki i khimioterapiya. 2015; 60 (1–2): 9–18. [in Russian]
8. Jacobs MR. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant S. pneumoniae. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl. 2): 18–27.
9. Fallon RM, Kuti JL, Doern GV et al. Pharmacodynamic Target Attainment of Oral beta-Lactams for the Empiric Treatment of Acute Otitis Media in Children. Paediatr Drugs 2008; 10: 329–35.
10. Reintner RR, Filimonova OY, Al-Lahham A et al. Mechanisms of macrolide resistance among Streptococcus pneumoniae isolates from Russia. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2260–2.
11. Сидоренко С.В., Грудинина С.А., Филимонова О.Ю. и др. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди Streptococcus pneumoniae и Streptococcus pyogenes в Российской Федерации. Клини. фармакология и терапия. 2008; 17: 1–5. / Sidorenko S.V., Grudinina S.A., Filimonova O.Yu. i dr. Rezistentnost' k makrolidam i linkozamidam sredi Streptococcus pneumoniae i Streptococcus pyogenes v Rossiyskoy Federatsii. Klin. farmakologiya i terapiya. 2008; 17: 1–5. [in Russian]

12. Филимонова О.Ю., Грудинина С.А., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность штаммов Haemophilus influenzae, выделенных в Москве с 2002 по 2004 г. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49: 14–21. / Filimonova O.Yu., Grudinina S.A., Sidorenko S.V. Antibiotikorezistentnost' shtammov Haemophilus influenzae, vydelennykh v Moskve s 2002 po 2004 g. Antibiotiki i khimioterapiya. 2004; 49: 14–21. [in Russian]
13. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность Haemophilus Influenzae в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС. Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2014; 16: 57–69. / Sivaya O.V., Kozlov R.S., Krechikova O.I. i dr. Antibiotikorezistentnost' Haemophilus Influenzae v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya PEGAS. Klin. mikrobiologiya i antimikrobn. khimioterapiya. 2014; 16: 57–69. [in Russian]
14. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 368–89.
15. Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? Int J Infect Dis 2003; 7 (Suppl. 1): S13–20.
16. Волков И.К., Катосова Л.К., Щербак Т.Ш., Ключкина Д.З. Moraxella catarrhalis при хронических и рецидивирующих инфекциях дыхательных путей у детей. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49: 43–7. / Volkov I.K., Katosova L.K., Shcherbakova T.Sh., Klyukina D.Z. Moraxella catarrhalis pri khronicheskikh i retsidiviruyushchikh infektsiyakh dykhatel'nykh putey u detey. Antibiotiki i khimioterapiya. 2004; 49: 43–7. [in Russian]
17. Азовскова О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В. и др. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов Streptococcus pyogenes в России. Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2012; 4: 309–21. / Azovskova O.V., Ivanchik N.V., Dekhnich A.V. i dr. Dinamika antibiotikorezistentnosti respiratornykh shtammov Streptococcus pyogenes v Rossii. Klin. mikrobiologiya i antimikrobn. khimioterapiya. 2012; 4: 309–21. [in Russian]
18. Катосова Л.К., Лазарева А.В., Хохлова Т.А. и др. Распространение и механизмы устойчивости к макролидам Streptococcus pyogenes, выделенных у детей. Антибиотики и химиотерапия. 2016, в печати. / Katosova L.K., Lazareva A.V., Khokhlova T.A. i dr. Rasprostraneniye i mekhanizmy ustoychivosti k makrolidam Streptococcus pyogenes, vydelennykh u detey. Antibiotiki i khimioterapiya. 2016, v pechaty. [in Russian]
19. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. Антибиотики и химиотерапия. 2005; 50: 3–10. / Sidorenko S.V., Ivanov D.V. Rezul'taty izucheniya rasprostraneniya antibiotikorezistentnosti sredi vnebol'nichnykh возбуdiviteley infektsiy mochevyvodyashchikh putey v Moskve. Faza I. Antibiotiki i khimioterapiya. 2005; 50: 3–10. [in Russian]
20. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАП-I и УТИАП-II. Урология. 2004; с. 13–7. / Rafal'skiy V.V., Strachunskiy L.S., Krechikova O.I. i dr. Rezistentnost' возбуdiviteley ambulatornykh infektsiy mochevyvodyashchikh putey po dannym mnogotsentrovnykh mikrobiologicheskikh issledovaniy UTIAP-I i UTIAP-II. Urologiya. 2004; s. 13–7. [in Russian]

21. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010-2011). *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2012; 14: 280–302. / Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnichev A.V. et al., issledovatel'skaya gruppy «DARMIS». Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti vzbuditeley vnebol'nichnykh infektsiy mochevykh putey v Rossii: rezul'taty issledovaniya «DARMIS» (2010-2011). *Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya*. 2012; 14: 280–302. [in Russian]
22. Рафальский В.В., Довгань Е.В., Деревитский А.В. Цефиксим: клиническая фармакология и место в терапии инфекций уrogenитального тракта. *Урология*. 2011; 2: 63–6. / Rafal'skiy V.V., Dovgan' E.V., Derevitskiy A.V. Tsefiksim: klinicheskaya farmakologiya i mesto v terapii infektsiy urogenital'nogo trakta. *Urologiya*. 2011; 2: 63–6. [in Russian]
23. Grabe M et al. Guidelines Urological Infections. V. 2. European Association of Urology; 2015.
24. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A et al. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005-2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 285–9.
25. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A et al. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) – national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005–2008. *Euro Surveill* 2010; 15.

Сведения об авторах

Сидоренко Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., НИИ детских инфекций ФМБА, каф. микробиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов

Яковлев Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов

Спичак Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Суворова Маргарита Петровна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Рафальский Владимир Витальевич – д-р мед. наук, проф., дир. АНО ИКФ, зав. НИЦ, каф. управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СГМУ

Таточенко Владимир Кириллович – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. ФГАУ НЦЗД

Дронов Иван Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней лечебного фак-та ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач РФ, глав. педиатр ЦФО России

Заплатников Андрей Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии, декан педиатрического фак-та ФГБОУ ДПО РМАНПО

Геппе Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, засл. врач РФ

Лобзин Юрий Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НИИ детских инфекций, засл. деят. науки РФ

Абеуова Бибигуль Амангельдиевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии и детской хирургии ФНПР КГМУ

Бояджян Геворг Габриелович – канд. мед. наук, зав. отд-нием пульмонологии МК «Арабкир», главный детский пульмонолог Минздрава Республики Армения

Бакрадзе Майя Джемаловна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния диагностики и восстановительного лечения ФГАУ НЦЗД

Малахов Александр Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней лечебного фак-та ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Мумладзе Этери Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Мырзабекова Гульшара Торебековна – д-р мед. наук, зав. каф. детских болезней АО КМУНО

Урсова Наталия Игоревна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. педиатрического отд-ния, каф. педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского