

М. С. Поляк, И. Н. Околов

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

НЕСТОР-ИСТОРИЯ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2016

УДК 615.33
ББК 52.81
П54

Поляк М. С., Околов И. Н.

П54 Актуальные проблемы антибиотикотерапии в офтальмологии. — СПб. : Нестор-История, 2016. — 48 с.

ISBN 978-5-4469-0000-0

Эта небольшая работа посвящена очевидным, но очень сложным вопросам — насколько офтальмологическая служба готова и в состоянии встретить атаку множественно резистентных к антибиотикам бактерий и грибов, чем и как лечить вызванные ими инфекции глаз, можно ли хоть как-то ограничить распространение антибиотикорезистентности возбудителей заболеваний. Феномен множественной резистентности микроорганизмов многие считают фатальным. Прогнозируется конец эры антибиотиков. Авторы полагают, что и лечащие врачи, и микробиологическая служба совместными усилиями способны лимитировать этот тревожный процесс. Борьба с антибиотикорезистентностью требует серьезного улучшения практики назначения антимикробных препаратов на основе полноценного микробиологического (лабораторного) обоснования выбора наиболее эффективного лечебного средства, его дозы, режима и способа введения больному. Ситуация требует, чтобы понятие «рациональная антибиотикотерапия» обрело свой истинный, неформальный практический смысл.

УДК 615.33
ББК 52.81

В оформлении обложки использовано фото
Dr Graham Beards с сайта en.wikipedia

ISBN 978-5-4469-0000-0

© Поляк М. С., Околов И. Н. 2016
© Издательство «Нестор-История», 2016

Антибиотики как одна из наиболее значимых групп лекарственных средств и, соответственно, антибиотикотерапия переживают весьма тревожный период. Многочисленные авторы, среди которых ведущие специалисты, представители различных медицинских дисциплин — фармакологи, микробиологи, химиотерапевты и др., в неоднократно опубликованных исследованиях задают, казалось бы, невероятный вопрос: есть ли будущее у противомикробной фармакотерапии, не сползает ли человечество в доантибиотическую эру? По их мнению, возможность исчезновения антибиотиков из арсенала препаратов этиотропного действия — это реальность, с которой надо считаться, которая должна заставить искать решение проблемы, причем безотлагательно, срочно. С чем это связано, что лежит в основе подобных «панических настроений»? Есть по меньшей мере два основных фактора, определяющих актуальность проблемы. Первый — устойчивость возбудителей заболеваний человека к антимикробным лекарственным средствам. Речь идет не просто о резистентности микроорганизмов к отдельно взятым препаратам, а о феномене множественной устойчивости, полирезистентности, и даже панрезистентности, ограничивающей или, в худшем варианте, исключаящей возможность выбора эффективного противомикробного лекарственного средства. Эта множественная устойчивость болезнетворных бактерий и грибов имеет несомненную тенденцию к распространению по земному шару, она меняется качественно, становится более глубокой и скрытой, микробы используют новые механизмы для защиты от антибиотиков. Не только преодолеть, но и установить сам факт резистентности возбудителя в условиях клинического учреждения трудно, а порой невозможно. Но это лишь одна сторона проблемы. Вторая — отсутствие новых лекарственных средств

с оригинальным механизмом действия на возбудителя инфекционной патологии, т.е. таких препаратов этиотропного действия, которые позволили бы в лечебном процессе преодолеть устойчивость микроба к уже существующим антибиотикам. Многие годы клиника, сталкиваясь с феноменом устойчивости возбудителя, преодолевала его, прибегая к новым препаратам. У врача был выбор. Непригоден один антибиотик — заменим на другой, новый в том числе. Сегодня все не так. Новых антибиотиков, дошедших до клиники и внедренных в клиническую практику, позволяющих с должным эффектом воздействовать на полирезистентный микроб, просто нет. А те названия, которые порой мелькают в специальной литературе, декларируемые как «последнее слово» этиотропной терапии, в лучшем случае решают частные вопросы (ограниченный шаг вперед), да и их доступность, в том числе экономическая, ценовая, оставляет желать лучшего. Кладовая природы оказалась исчерпанной и реальный результат поиска новых соединений (а такой поиск ведется) пока не виден [2–9, 11а, 16, 61, 96].

Отдадим должное предшественникам, обеспечившим начиная с 40-х гг. прошлого столетия клиническую медицину целой серией антибиотических препаратов, потенциал которых до сегодняшнего дня полностью не исчерпан. Врачи-парактики пока не очень и не всегда чувствуют нарастающую опасность. Но профессионалы, изучающие проблему устойчивости бактерий и грибов к антибиотикам, понимают весь драматизм ситуации. Впрочем, целая серия аналитических работ, выполненных практикующими врачами, говорит о том, что проблему трезво оценивают многие. И это не обязательно медики. Но раз есть проблема, ее надо решать.

Что же предлагается? Многое и разное. Естественно, ведется поиск новых антимикробных препаратов — и природных, и синтетических. Пытаются использовать биологически активные продукты из животного и растительного сырья. Трансформируют соединения, которые обладают пусть низким, но антимикробным потенциалом, чтобы повысить их эффективность. Вернулись ко многим «старым» антибиотикам, которые ранее были сочтены бесперспективными из-за низкой активности или токсичности (для человека). Ограничивают немедицинское применение антибиотиков, чтобы как-то лимитировать индукцию резистентности. И, конечно, остро ставится вопрос

об упорядоченном, грамотном использовании антимикробных лекарств в лечебных целях. Антибиотикорезистентность — это во многом следствие бездумного, необоснованного их применения, результат отсутствующего или ограниченного лабораторного обоснования с использованием должного набора микробиологических методов (а их несколько), недостаточного образования медиков в области противомикробного лечения. Конечно, рационализация антибиотикотерапии не единственный и, возможно, не главный фактор в решении проблемы нарастающей множественной резистентности возбудителей инфекций к антимикробным препаратам. Но и преуменьшать ее роль было бы глубоко ошибочно. Это касается любой клиники, где есть инфекционная патология, в том числе и офтальмологической. В этой связи важно упомянуть об особенностях данной проблемы: с чем сталкивается врач, как преодолевают полирезистентность возбудителей заболеваний, какие тесты использует лабораторная служба. Естественно, в кратком обзоре невозможно коснуться всех сторон проблемы. Она многогранна. Заинтересованный читатель может познакомиться с другими, в том числе отечественными изданиями, которые посвящены медицинским аспектам антибиотикорезистентности микроорганизмов [8, 9]. Но главное в этой работе — оценка ситуации в офтальмологии.

Антимикробные препараты занимают важное место в профилактике и лечении патологии глаз микробной природы [1, 3, 10, 11]. Однако высокая ранимость органа, селективность гематофтальмического барьера, особенности этиологии заболеваний существенно влияют на выбор антимикробных лекарственных средств, их дозы и способ применения при глазных инфекциях. Кроме того, по понятной причине офтальмологи проявляют особую осторожность при назначении новых лекарственных средств, справедливо полагая, что для применения каждого нового соединения необходим достаточный положительный опыт его клинической утилизации, в первую очередь касающийся безвредности препарата. Все это радикально сказалось на том круге проблем, которые определяют особенности клинического применения антибиотиков в офтальмологии. Однако начать надо с упоминания принципиальных положений. Рациональная антимикробная терапия базируется на соблюдении ряда фундаментальных принципов, в числе которых: выбор антимикробного

соединения в соответствии с установленной или предполагаемой чувствительностью к нему возбудителя заболевания, назначение препарата в такой дозе и введение таким способом, чтобы обеспечить его достаточную («лечебную») концентрацию в месте вегетации микроба и при этом не превысить такое содержание антибиотика в крови и тканях человека, которое бы исключило или существенно лимитировало повреждающий потенциал лекарства для больного человека [3, 10].

Краеугольным камнем противомикробной терапии является адекватность выбранного антибиотика первичной (конститутивной, природной) и вторичной (индуцированной) чувствительности возбудителя. В первом случае речь идет о спектре противомикробного действия лекарственного средства, который может включать или не включать микроорганизм, вызвавший заболевания. Выполненные в течение ряда лет в офтальмологической клинике исследования [1, 4, 12, 43, 82] свидетельствуют о преобладании таких патогенов, как стафилококки, причем в основном так называемых коагулазонегативных (КНС) видов. Реже выделяют более патогенный вид *S.aureus*, а также стрептококки, некоторые грамотрицательные бактерии, грибы. Однако присутствуют и многие другие виды (роды) микроорганизмов. Именно часто выделяемая микрофлора обычно определяет круг основных антимикробных препаратов, используемых для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, в том числе при так называемой «эмпирической» терапии (назначении антибиотиков в случае отсутствия результатов микробиологического исследования). Данные последних лет отечественных авторов в основном подтверждают преобладание кокковой микрофлоры у больных [4, 8, 10, 59, 60, 86]. Палочки синезеленого гноя и эшерихии преимущественно обнаружены при осложнениях после оперативных пособий. Хотя иные микроорганизмы встречаются реже [4, 12, 35, 43], тем не менее в ряде исследований подчеркнута их роль в этиопатогенезе офтальмопатологии. Во многих случаях их появление может считаться результатом селективного давления антибиотикотерапии в силу природной (конститутивной) устойчивости. Среди этих микроорганизмов палочки синезеленого гноя, морганеллы, энтерококки, фузарии, облигатно-анаэробные бактерии, некоторые виды дрожжеподобных грибов и др. [4, 43, 59, 74].

С точки зрения значимости для антибиотикотерапии и распространения феномена полирезистентности многие из этих микробов имеют особое значение. Множественная устойчивость, очевидный вопрос — насколько часто ее диагностируют в офтальмологии, в том числе в отечественной. Как известно, она имеет различные формы [9, 10]. Обращают особое внимание на так называемые ванкомицин-резистентные энтерококки, «метициллинрезистентные» стафилококки, на бактерии семейства кишечных, образующих многообразные по спектру, но всегда широкоспектральные бета-лактамазы, на так называемые неферментирующие бактерии, в том числе *P. aeruginosa*, способные синхронно запускать множественные механизмы устойчивости. К ним еще придется неоднократно возвращаться, поскольку они получили широкое распространение, и их все больше, а методы диагностики резистентности не всегда разработаны, стандартизованы и ограниченно известны лабораторной службе.

Некоторое представление о распространении множественно устойчивых штаммов, в том числе в Петербурге, дают материалы бактериологической лаборатории Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «Микрохирургия глаза» им.акад.С.Н.Федорова МЗ России, представленные в табл. 1–3 и таблице 4. Они говорят о двух

Таблица 1

Резистентность штаммов коагулазонегативных стафилококков, выделенных от пациентов с воспалительными заболеваниями глаз бактериальной природы в Санкт-Петербурге в 1991–2015 гг. (в %)

Антибиотик	Период, гг.							
	1991–1993	1994–1996	1997–1999	2000–2004	2005–2007	2009–2011	2012–2013	2014–2015
Хлорамфеникол	47,1	43,9	46,4	34,3	42,7	31,9	43,1	31,2
Тетрациклин	36,2	33,4	46,7	–	37,8	28,3	37,7	26,8
Эритромицин	19,3	53,4	33,4	–	34,1	36,2	56,1	57,4
Фузидиевая кислота	–	–	–	–	5,3	4,4	10,6	7,8
Тобрамицин	11,5	17,3	22,9	21,5	18,9	20,4	43,1	30,4
Ципрофлоксацин	–	–	7,7	16,1	21,5	18,8	19,7	33,3
Офлоксацин	–	–	2,1	11,4	22,1	18,6	17,1	33,3
Левифлоксацин	–	–	–	9,1	9,9	15,0	28,5	23,9
Моксифлоксацин	–	–	–	3,4	4,3	5,3	5,7	5,6
Гатифлоксацин	–	–	–	–	–	–	–	18,0
Нетилмицин	–	–	–	–	–	–	–	19,0

Резистентность штаммов стрептококков, выделенных от пациентов с воспалительными заболеваниями глаз бактериальной природы в Санкт-Петербурге в 2004–2015 гг. (в %)

Антибиотик	Период, гг.				
	2004–2005	2006–2008	2009–2011	2012–2013	2014–2015
Хлорамфеникол	7,1	14,3	12,5	20,0	28,6
Тетрациклин	35,7	30,4	28,6	26,7	26,9
Эритромицин	28,6	39,1	22,2	–	50,0
Фузидиевая кислота	7,1	35,7	22,2	16,7	25,0
Тобрамицин	14,3	43,5	55,6	60,0	62,5
Ципрофлоксацин	0	7,1	11,1	26,7	33,3
Офлоксацин	0	7,1	11,1	26,7	33,3
Левифлоксацин	0	7,1	11,1	26,0	33,3

Резистентность к антибиотикам грамотрицательных бактерий, выделенных от пациентов с воспалительными заболеваниями глаз в Санкт-Петербурге в 2004–2015 гг. (в %)*

Антибиотик	Период, гг.			
	2004–2006	2007–2009	2010–2012	2013–2015
Хлорамфеникол	39,1	44,4	38,5	56,8
Тетрациклин	41,7	52,2	47,5	57,9
Эритромицин	95,8	96,3	92,5	95,3
Тобрамицин	20,8	37,0	30,0	47,7
Ципрофлоксацин	12,5	11,1	16,1	39,1
Офлоксацин	8,3	14,8	10,0	29,4
Левифлоксацин	0	11,1	7,5	20,6
Моксифлоксацин	10,5	22,2	27,5	35,3

* Бактерии семейства кишечных, палочки синезеленого гноя.

несомненных тенденциях: резистентных бактерий становится все больше, а множественность устойчивости встречается все чаще. И, что закономерно, это касается прежде всего тех антибиотиков, которые интенсивно применяют. Серьезное внимание в частности привлекают энтерококки как группа микроорганизмов, относящихся к резидентной микрофлоре человека и отличающихся чувствительностью к ограниченному числу противомикробных препаратов, чья патогенность проявляется только при особых условиях, в частности

**Влияние «метициллинрезистентности» стафилококков
на чувствительность к антибиотикам не-бета-лактамной структуры**

Антибиотик	Asbell P. 2008	Asbell P. 2015	Morrissey I. 2004	Sanfilippo C. 2015	Haas W. 2011	Olivera A. 2007	Galvis V. 2015	Околов И.Н. 2009.	Майчук Д.Ю. 2015
	% резистентных штаммов								
Ципрофлоксацин									
MSSA *	8,9	13,3	2,4	6,1	10,7	–	0	–	10,0
MRSA *	63,4	76,1	91,4	100	79,5	–	17,0	–	92,0
MSCNS*	–	14,4	31,3	3,6	19,1	4,5	21,0	6,0	–
MRCNS*	–	54,6	–	43,9	64,5	47,6	44,0	47,4	–
Офлоксацин									
MSSA	–	13,9	1,6	–	–	–	–	–	–
MRSA	–	75,9	91,4	–	–	–	–	–	–
MSCNS	–	14,2	31,3	–	–	4,5	–	6,0	–
MRCNS	–	56,4	–	–	–	42,9	–	49,2	–
Левифлоксацин									
MSSA	9,4	11,9	–	–	–	–	0	–	1,0
MRSA	73,5	71,6	–	–	–	–	7,0	–	89,0
MSCNS	–	12,2	–	–	–	–	20,0	0,9	–
MRCNS	–	50,1	–	–	–	–	24,0	26,2	–
Моксифлоксацин									
MSSA	7,9	7,7	–	–	5,7	–	0	–	1,0
MRSA	72,6	56,8	–	–	65,4	–	0	–	–
MSCNS	–	9,4	–	–	16,2	4,5	0	–	–
MRCNS	–	40,4	–	–	47,4	19,0	0	–	–
Гатифлоксацин									
MSSA	9,8	11,0	0,8	–	–	–	–	9,0	–
MRSA	71	68,4	57,1	–	–	–	–	14,0	–
MSCNS	–	10,4	2,1	–	–	–	0	17,0	–
MRCNS	–	45,1	–	–	–	–	28,6	33,0	–
Тобрамицин									
MSSA	–	4,0	–	6,1	3,3	–	60,0	–	3,0
MRSA	–	40,6	–	43,5	52,6	–	100	–	100
MSCNS	–	2,0	–	14,3	4,4	–	100	2,6	–
MRCNS	–	14,4	–	60,7	21,1	–	100	38,5	–
Хлорамфеникол									
MSSA	–	0,2	1,6	5,2	–	–	–	–	10,0

Антибиотик	Asbell P. 2008	Asbell P. 2015	Morrissey I. 2004	Sanfilippo C. 2015	Haas W. 2011	Olivera A. 2007	Galvis V. 2015	Околов И.Н. 2009.	Майчук Д.Ю. 2015
	% резистентных штаммов								
MRSA	–	0,7	2,9	21,7	–	–	–	–	81,0
MSCNS	–	0,5	20,8	4,3	–	–	–	–	–
MRCNS	–	1,2	–	12,7	–	–	–	–	–
Азитромицин									
MSSA	–	41,9	–	–	39,4	–	–	–	–
MRSA	–	93,3	–	–	96,2	–	–	–	–
MSCNS	–	45,4	–	–	47,4	–	–	–	–
MRCNS	–	78,3	–	–	75,0	–	–	–	–

MSSA — золотистые стафилококки, чувствительные к пенициллиназоустойчивым пенициллинам;

MRSA — «метициллинрезистентные» золотистые стафилококки;

MSCNS — некоагулазообразующие стафилококки, чувствительные к пенициллиназоустойчивым пенициллинам;

MRCNS — «метициллинрезистентные» некоагулазообразующие стафилококки.

при подавлении иммунитета [39]. С точки зрения эффективности антимикробной терапии они, безусловно, относятся к числу проблемных патогенов. Группой авторов было показано [55, 56], что энтерококки способны к репродукции в стекловидном теле экспериментальных животных, вызывая при этом воспалительный процесс и деструкцию тканей сетчатки. Тяжесть поражения зависела от способности штаммов продуцировать цитолитические ферменты [56]. Экспрессия генов образования цитолизина и их продукция приводила к необратимым изменениям в тканях глаза даже в том случае, если применяли антибиотики и противовоспалительные средства. Если же образование цитолизина было ограниченным или не происходило, развивалось воспаление, которое могло быть купировано применением антибиотиков и глюкокортикоидных гормонов.

Клинические наблюдения последних лет показали, что энтерококки могут быть возбудителями тяжелых процессов, включая эндофтальмит, в 2–10% случаев [13, 35, 46]. С учетом принадлежности энтерококков к резидентной микрофлоре человека следует отметить как закономерность частое совпадение соответствия возбудителя

эндофтальмита после кератопластики микробу, обсеменяющему донорский материал.

Одним из наиболее сложных вопросов профилактики и лечения энтерококковых процессов, в том числе эндофтальмита, является природная устойчивость к antimикробным препаратам *E. faecalis* и *E. faecium* (основных возбудителей инфекционной патологии этого рода бактерий у человека) [8, 10, 72]. Круг антибиотиков, чье применение способно обеспечить лечебный эффект при энтерококковых заболеваниях, узок — бензилпенициллин, ампициллин, ванкомицин, а также гентамицин и стрептомицин, причем два последних только как дополнительные (потенцирующие) препараты к первым трем. Самостоятельного значения аминогликозиды в данном случае не имеют. Поскольку среди энтерококков получили распространение штаммы, вторично устойчивые к пенициллинам, а в последнее время также резистентные или малочувствительные к ванкомицину, большое внимание уделено изучению возможности применения antimикробных препаратов, которые малоизвестны или вообще не применяются в офтальмологической практике, хотя определенные попытки делаются (и в эксперименте, и в клинических условиях). Этот вопрос будет рассмотрен далее.

Большая и наиболее обсуждаемая в последние годы проблема — полирезистентность грамотрицательных бактерий семейства кишечных и так называемых неферментирующих (*P. aeruginosa* особенно) к бета-лактамам антибиотикам. Тому есть несколько очевидных причин:

1. Резистентность этих бактерий имеет явную тенденцию к распространению. Число устойчивых штаммов растет, их выявляют в разных уголках мира, степень резистентности увеличивается.

2. Механизмом подобной устойчивости является образование бета-лактамаз, причем особых, способных разрушать многие или все бета-лактамы антибиотиков. Сегодня практически не осталось препаратов этой группы, которые не разрушались бы бета-лактамазами, продуцируемыми бактериями семейства кишечных и «неферментирующими».

3. Как правило бактерии, образующие широкоспектральные бета-лактамазы, устойчивы не только к бета-лактамам антибиотикам, но и к нескольким препаратам иных групп. Это могут быть самые

различные антимикробные соединения, в том числе аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, фторхинолоны. Различие заключается только в том, что устойчивость к бета-лактамам обязательна и зависит от спектра действия бета-лактамазы. Резистентность к антибиотикам иных групп при всей ее частоте не является строго обязательной и может варьировать. Но тем не менее речь всегда идет о множественной устойчивости бактерий.

4. Образование бета-лактамаз — распространенный, но далеко не единственный способ защиты микроба от антибиотиков. Они способны менять структуру и функцию клеточной мишени, на которую действует антибиотик, перекрывать доступ антимикробным препаратам внутрь клетки, запускать механизм интенсивного выброса антибиотика из клетки, наконец синтезировать иные (не бета-лактамазы) ферменты, инактивирующие антибиотики разных групп. Более того, микробы способны параллельно использовать несколько механизмов, определяющих антибиотикорезистентность, синхронизировать действие бета-лактамаз с активностью иных способов защиты, перечисленных выше. В частности, это присуще палочкам синезеленого гноя, вызывающим драматичные осложнения после глазных операций.

Главное, что отличает грамотрицательные бактерии и что вызывает особую тревогу, — это их способность отвечать на любую «антибиотическую агрессию», на применение нового бета-лактаманного антибиотика синтезом особых бета-лактамаз, причем все более широкого спектра. Первым тревожным сигналом было появление продуцентов так называемых бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС, ESBL). Эта группа ферментов инактивировала значительную часть бета-лактаманых антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов, монобактама азтреонам), но не карбапенемы, сочетания бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, цефокситин. Другая группа бета-лактамаз AmpCBЛ была неактивна только в отношении карбапенемов и, ограниченно, цефалоспорина четвертого поколения — цефепима. Наконец появились микроорганизмы которые образовывали универсальные по спектру действия бета-лактамазы. которые гидролизуют пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы. Их называли карбапенемазами, хотя речь идет о способности разрушать все антибиотики, имеющие в своей молекуле бета-лактаманное кольцо.

Наиболее часто встречаются карбапенемазы, которые по особенностям их активного центра отнесены к группе металло-бета-лактамаз. Как уже подчеркивалось, продуценты широкоспектральных бета-лактамаз часто устойчивы к антибиотикам иных групп.

Терапия инфекций, вызванных этими микроорганизмами, представляет существенные трудности. Может возникнуть тупиковая ситуация, когда в распоряжении врача не остается антибиотика, способного преодолеть полирезистентность возбудителя. При относительно низкой степени устойчивости бактерий к бета-лактамидам используют пенициллины в высоких дозах. Особенности прямого токсического действия этих антибиотиков дают такую возможность. Возродился интерес к полимиксинам, резистентность бактерий к которым в силу ограниченного их применения пока невелика. Иногда в такой ситуации выручают столь популярные в офтальмологии фторхинолоны. Делаются попытки использовать сочетания антибиотиков для преодоления множественной устойчивости микроорганизмов. Очевидно, что все перечисленные решения проблемы неоптимальны, ограничены по своему потенциалу.

Инфекции, вызванные патогенными грибами, привлекают внимание по нескольким причинам, — их все чаще выделяют при патологии глаз, но, что главное, происходит постепенное вытеснение более чувствительных к противогрибным препаратам возбудителей менее чувствительными. В то же время номенклатура эффективных противогрибных лекарственных средств остается ограниченной [3, 9, 11, 42, 67]. Обращено внимание на особенности микробиологической диагностики грибных инфекций, требующей участия в заборе биологического материала для посевов офтальмолога и привлечения широкого набора питательных сред. Без этого, в силу скудности образцов для посева, возбудитель может быть не установлен.

Грибы вызывают различную патологию глаз, вплоть до наиболее тяжелых форм (эндофтальмит) [21, 53, 90]. Этому способствуют ранения и ожоги глаз, сложные хирургические пособия, терапия кортикостероидами и противобактериальными антибиотиками, ношение контактных линз [65, 101]. В связи с проблемой антибиотикорезистентности обращено внимание на широкий круг представителей разных родов и видов грибов, способных вызвать заболевания глаз: это дрожжеподобные грибы, нитчатые грибы, бластомицеты

и др. [54, 100], многие из которых устойчивы или малочувствительны к противогрибным препаратам. Отечественная микробиологическая практика пока мало ориентирована на выделение грибов, требующих особых условий культивирования. Центральное место по традиции занимают дрожжеподобные грибы рода *Candida*, которых рассматривают как основных возбудителей микозов, в том числе глаз. В зарубежных публикациях помимо дрожжеподобных грибов существенное внимание уделено аспергиллам, фузариям, представителям таких родов, как *Lasiodiplodia*, *Pithium*, *Scedosporium* и некоторых других, отличающихся особыми ростовыми свойствами и, что особенно важно, требованиями к терапии вызванных ими процессов [42, 65, 66, 100, 101]. Велик интерес к фузариям, которые часто выделяют при патологии глаз в регионах с высокой среднегодовой температурой, в том числе в южных штатах США, Индии, латиноамериканских государствах. Эти микроорганизмы вегетируют в почве и на растениях, в том числе употребляемых в пищу. Они способны вызвать ряд тяжелых заболеваний человека, вплоть до сепсиса, особенно при иммунодефицитных состояниях. Одним из наиболее частых заболеваний, вызванных грибами рода *Fusarium*, является кератит; описаны случаи эндофтальмита [42, 66, 73]. Источником грибов, в том числе фузарий, могут быть и контактные линзы, и жидкость для их хранения [21]. Еще один род грибов, который часто упоминают среди возбудителей микотических поражений глаз, — это аспергиллы [100]. Они также широко распространены в природе и в последние годы, особенно в связи с распространением иммунодефицитных состояний, нередко упоминаются как возбудители тяжелых инфекций человека. Патогенными названы *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*. Среди процессов, вызванных аспергиллами, в литературе называют кератит, эндофтальмит, склерит, гранулематоз и некоторые другие [21, 53, 73, 90]. Описаны случаи аспергиллеза глаз как осложнения после оперативного пособия.

Препараты, обладающие противогрибным действием, составляют особую и сравнительно узкую группу. Принята их классификация по химической природе (полиены, азолы, аллиламины и др.), что недостаточно характеризует терапевтический потенциал лекарственных средств. Тем не менее в медицинской литературе эту терминологию систематически используют. Применительно к офтальмологической

практике более приемлемо предлагаемое деление препаратов на применяемые местно и системно, а также на широко- и узкоспектральные [7]. Оно несколько условно, поскольку некоторые препараты, которые преимущественно применяют системно, также используют и местно. Кроме того, плохая проникаемость для лекарств гематоофтальмического барьера, с одной стороны, и необходимость, с другой стороны, использовать только очень ограниченные дозы антибиотиков, вводимых во внутренние структуры глаза (т. е. местно) из-за высокой ранимости тканей, в определенной степени в целом ряде клинических ситуаций стирают различия между системным и местным применением антимикробных средств.

К широкоспектральным антибиотикам противогрибного действия могут быть отнесены полиеновый препарат амфотерицин В (включая его иммобилизованные лекарственные формы), триазольные соединения — флюконазол, итраконазол, вориконазол, а также аллиламин — тербинафин. К узкоспектральным — нистатин, гризеофульвин, каспофунгин и некоторые другие [7, 45, 58, 103].

При лечении тяжелой инфекционной патологии глаз, в том числе эндофтальмита, центральное место занимал и продолжает занимать амфотерицин В и его сочетания с другими препаратами [7, 57]. Амфотерицин В активен при заболеваниях, вызванных дрожжеподобными грибами рода *Candida*, аспергиллами, бластомицетами. Его применяют системно, местно (в виде капель), введением интравитреально и в переднюю камеру глаза. Лечебный потенциал антибиотика в целом оценивают положительно. Менее определенны результаты применения амфотерицина В при фузариозе глаз. Фузарии малочувствительны к амфотерицину В. МПК антибиотика превышают 1–2 мкг/мл [70]. Клинические наблюдения позволяют утверждать, что при фузариозе глаз положительное действие амфотерицина В неочевидно.

Прочно вошли в комплекс лечебных пособий при инфекционной офтальмопатологии азольные соединения [45, 70]. Триазолы рассматривают как лекарственные средства, способные составить конкуренцию амфотерицину В. Однако спектр действия трех основных препаратов этой группы (флюконазол, итраконазол, вориконазол) неодинаков [7, 65]. Ко всем трем препаратам чувствительны дрожжеподобные грибы рода *Candida*, некоторые бластомицеты, кокцидии и некоторые другие редкие в офтальмологической практике

микроорганизмы. Аспергиллы чувствительны только к вориконазолу и лишь частично — к итраконазолу. Особое значение имеет различная активность триазолов в отношении отдельных видов рода *Candida*. Подчеркивается, что в последние годы в силу селективного давления противогрибных препаратов на дрожжеподобные грибы отмечено пока медленное, но поступательное вытеснение наиболее чувствительной *C. albicans*; происходит ее замещение как возбудителя кандидоза на конститутивно более резистентные *C. krusei* и *C. glabrata* [7]. Еще раз подчеркнем, что это не изолированное явление, это тенденция.

В зарубежных изданиях серьезное внимание уделено проблемам терапии инфекций глаз, вызванных еще одной группой микроорганизмов — бациллами. Этот род объединяет несколько видов обычно грамположительных бактерий, как правило спорообразующих. Бациллы — аэробы. Большая их часть сапрофиты, они широко распространены в окружающей среде, населяют кожные покровы и кишечник человека. Но среди бацилл есть и патогенные виды (самый очевидный пример — возбудитель сибирской язвы), и патогенные подвиды (штаммы) других видов, вызывающие заболевания человека (*B. subtilis*, *B. cereus* и некоторые другие). Среди последних — возбудители патологии глаз, в том числе эндофтальмита [18, 47, 78, 85, 106]. Проблема противомикробной терапии этих заболеваний во многом определяется особенностями микроба, выделением и диагностикой болезнетворных видов. Среди них токсигенные и образующие мощные гидролитические ферменты штаммы. Последние и определяют патогенез заболевания глаз [14, 17, 19]. При терапии некоторых инфекций, вызванных бациллами (например кишечных), исходят из того, что необходима детоксикационная терапия, а действия на микробную клетку не требуется. Иной подход существует при лечении бациллярной патологии глаз, при которой антибиотикотерапия признана необходимой. Важным вопросом, до сих пор не решенным, остается трактовка чувствительности (резистентности) бацилл к антибиотикам. Классическое понимание этих характеристик, как известно, основано на сопоставлении минимальных подавляющих концентраций (МПК) для основной массы штаммов микробов одного рода (или вида), фармакокинетических данных и клинической эффективности препарата при инфекции, вызванной определенным

микроорганизмом. При всей условности это пока единственно возможный путь установления стандартности, универсальности понятий «чувствительность» («устойчивость») конкретного штамма к конкретному противомикробному препарату. Применительно к бактериям такие исследования выполнены весьма ограниченно. Поэтому к утверждениям отдельных авторов о чувствительности бактерий следует относиться достаточно осторожно — как к сугубо условным [92]. Это тем более так, если учесть мнение, что бактериальные инфекции следует рассматривать как госпитальные, возбудители которых часто отличаются устойчивостью к антибиотикам. Показано, что чувствительность отдельных видов бактерий к противобактериальным препаратам может существенно различаться [104]. Среди наиболее перспективных антибиотиков названы имипенем, ванкомицин, гентамицин, ципрофлоксацин, хлорамфеникол (левомицетин), в ряде случаев пенициллины. Однако в последующих публикациях круг антибиотиков, чья эффективность при тяжелой патологии глаз бактериальной природы сочтена доказанной, заметно сузился [22, 47, 85, 90, 106]. Центральное место заняли ванкомицин, фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин), тобрамицин, клиндамицин, в том числе они же в сочетаниях. По справедливому утверждению некоторых авторов [106], необходимо учитывать повреждающее действие антибиотиков на сетчатку при их интравитреальном введении, поэтому по некоторым наблюдениям гатифлоксацин и ванкомицин являются в этом отношении (токсичности) перспективными. Спорным остается вопрос о целесообразности в данной ситуации системного введения антибиотиков. Утверждается [18], что для терапии бактериальных процессов главным остается интравитреальный путь введения. Среди препаратов для этой цели называют ванкомицин, амикацин, а также цефтазидим. Целесообразность именно интравитреального введения связывают с ограниченной проницаемостью этих антибиотиков через гематофтальмический барьер.

По упомянутой выше причине значительное внимание исследователей уделено стафилококковым процессам, в том числе проблеме их профилактики и терапии с использованием новых противомикробных лекарственных средств. Стафилококки относятся к числу наиболее частых возбудителей гнойной патологии любой локализации.

Соответственно и вопросы антибиотикотерапии таких заболеваний могли бы считаться наиболее изученными. Однако стафилококковые инфекции глаз имеют ряд особенностей, и проблема в целом не может считаться в достаточной степени решенной. Прежде всего следует отметить своеобразие этиологии заболеваний: в подавляющем большинстве клинических дисциплин основным возбудителем является золотистый стафилококк (*S. aureus*). Остальные виды стафилококка обычно вызывают патологический процесс реже и часто — в случае наличия каких-либоотягчающих заболевание обстоятельств [24, 37]. Этот признак считается важнейшим не только с точки зрения дифференциации стафилококков, но и как показатель патогенности штамма. При всей неоднородности результатов исследований стафилококки, возбудители заболеваний глаз, не образующие коагулазу, составляют от 40 до 80% микроорганизмов, выделяемых при эндофтальмите и других инфекциях органа зрения. А это, в свою очередь, означает, что патогенез процесса имеет определенные отличия [40], так же как чувствительность к отдельным противомикробным препаратам. Действие золотистого стафилококка на ткани больного определяется мощными токсинами (в первую очередь альфа-токсином) и набором гидролитических ферментов [29, 41, 50]. У коагулазообразующих стафилококков набор факторов патогенности заметно уже; тем не менее многие штаммы способны образовывать гемолизины, адгезины, белки, способствующие преодолению микробом факторов защиты человека [37, 41]. Этого достаточно, чтобы коагулазообразующие стафилококки были способны вызвать ряд крайне тяжелых заболеваний, среди которых сепсис, эндокардит, остеомиелит и ряд др. [23, 37]. Однако утверждается, что изначально эти процессы протекают менее тяжело, менее быстро, чем вызванные золотистым стафилококком. Хотя, естественно, многое зависит от состояния больного и особенностей штамма-возбудителя. Однако это не всегда очевидно при офтальмопатологии [24]. Все это важно, поскольку одной из центральных проблем антибиотикотерапии инфекций глаз является резистентность стафилококков к противомикробным препаратам. Она имеет несколько аспектов [74, 91, 107, 108]: быстрое развитие устойчивости, часто еще во время проведения терапии определенным лекарственным средством; широкое распространение множественной устойчивости бактерий, в том числе такой

ее формы, как «метициллинрезистентность» стафилококков; появление новых, «нетрадиционных» механизмов устойчивости, которые чаще всего проявляются среди стафилококков («малые колонии», биопленки, адаптивная резистентность). Все эти проблемы требуют специального изучения.

По данным ряда авторов [32, 63, 77, 87, 99], число штаммов, устойчивых к пенициллинам, антибиотикам макролидной группы, аминогликозидам, в последние годы — ко фторхинолонам, может достигать высоких значений, требующих обязательного микробиологического обеспечения терапии и проведения продуманной политики клинического использования тех или иных лекарственных средств с целью ограничения числа резистентных стафилококков.

Особое внимание привлекает так называемая «метициллинрезистентность», фактически являющаяся множественной резистентностью стафилококков ко всем бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), одновременно и достаточно часто — к противобактериальным макролидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др. [3, 9, 16, 68, 93]. Терапия инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, остается сложной проблемой. В офтальмологической практике наиболее перспективным антибиотиком для терапии инфекций, вызванных множественно устойчивыми стафилококками, называют ванкомицин, чувствительность к которому ранее считалась высокой [3, 10, 59]. Однако сегодня ситуация меняется не в пользу этого антибиотика. Существует ограниченный круг других препаратов, активных в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков. Гликопептиды (тейкоплагин, ряд новых соединений сходной структуры) в их числе. Однако наиболее изученным и доступным среди них пока является ванкомицин [10, 59, 91]. Антибиотик плохо проникает через гематоофтальмический барьер, почему в офтальмологии его преимущественно используют местно, в том числе интравитреально. Спектр действия ванкомицина относительно узок, он действует на грамположительные бактерии. В первую очередь антибиотик рассматривается как противостафилококковый препарат, активный в отношении штаммов, резистентных к другим антибиотикам. Ванкомицин обладает местнораздражающим действием, поэтому его не вводят внутримышечно, а внутривенно — только капельно. Интравитреальная

доза ванкомицина не должна превышать 1 мг. В целом его лечебный потенциал оценивают положительно. Однако, подчеркнем еще раз, в последние годы появились тревожные сообщения о нарастании числа штаммов стафилококков, вторично (индуцированно) устойчивых или малочувствительных к антибиотику [94, 96, 98]. Последнее, с учетом раздражающего действия ванкомицина, препятствует возможности создания его лечебной концентрации в тканях глаза. Данный факт, как и широкое распространение «метициллинрезистентных» штаммов, явился основанием для поиска новых средств и методов решения проблемы стафилококковых инфекций глаз (равно как и других заболеваний иной локализации). Пока проблема реально решается путем внедрения в практику терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, некоторых новых лекарственных соединений или возвратом к «старым» антибиотикам и химиопрепаратам, которые по разным причинам не нашли широкого использования в предшествующие годы. К первым могут быть отнесены линезолид, даптомицин, квинупристин/дальфопристин (синерцид), тигециклин, новые гликопептиды (телаванцин, оритаванцин, далбанванцин) [9, 76, 89]. С этой же целью пытаются использовать такие «старые» лекарственные средства, как нитрофураны, бацитрацин, триметоприм, доксициклин, амикацин, миноциклин [27, 63, 81, 82]. Литературные данные показывают, что далеко не при всех стафилококковых инфекциях тот или иной препарат является перспективным. Многое зависит от течения патологии и чувствительности штамма. На это обстоятельство необходимо обратить внимание в связи с тем, что перспектива применения как «новых», так и «старых» препаратов при инфекциях глаз, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, пока изучена недостаточно.

Серьезное внимание привлекает линезолид, антимикробный препарат синтетической природы, принадлежащий к группе оксазолидинонов [10]. Линезолид активен в отношении грамположительных бактерий, включая стафилококки, цепочковые кокки, энтерококки, листерии и др. Однако центральное место в показаниях для его применения заняли ванкомицинустойчивые штаммы стафилококков и энтерококков, т. е. те микроорганизмы, которые с нарастающей частотой порождают наибольшие сложности при выборе адекватных

антимикробных препаратов [28]. Линезолид вводят внутрь и внутривенно в дозе до 600 мг дважды в сутки. Доза антибиотика лимитирована в силу возможности его гематотоксического действия. В целом, однако, переносимость линезолида рассматривают как вполне приемлемую. Ведется изучение эффективности линезолида при патологии глаз. Особо обращают внимание на способность антибиотика проникать во влагу передней камеры глаза и стекловидное тело при системном введении, что может свидетельствовать о способности линезолида преодолевать гематоофтальмический барьер. Уже в ранних публикациях [26, 36, 102] было показано, что линезолид, введенный больным в дозе 600 мг через рот и внутривенно, создает во влаге передней камеры глаза концентрации до 6–7 мкг/мл в течение первого часа после введения. В другом исследовании, выполненном при лечении больных после операции по поводу катаракты, линезолид, введенный через рот в стандартной дозе 600 мг, был обнаружен в клинически значимых концентрациях во влаге передней камеры глаза в течение суток, т. е. всего периода от введения до третьего введения [88]. Авторы также отметили, что максимальная концентрация антибиотика в этом субстрате превышает 6 мкг/мл. Особо следует отметить способность линезолида проникать в стекловидное тело, т. е. по мнению исследователей [25], через гематоретинальный барьер. Содержание его при этом могло быть относительно невелико (не более 1 мкг/мл), однако для части штаммов грамположительных бактерий оно соответствовало подавляющим концентрациям. В одной из работ [49] были получены интересные сравнительные данные о проникновении линезолида в стекловидное тело после его орального и внутривенного введения. Авторы не нашли существенных различий. Содержание препарата в субстрате было близким в обоих случаях. При этом наибольшие концентрации обнаруживали достаточно поздно — через 4–6 ч. после внутривенного введения и через 8–12 ч. после введения внутрь. При двукратном введении линезолида концентрации могли быть большими. Поскольку они превышали 3–4 мкг/мл, закономерным было заключение о возможности подавления возбудителя инфекции при его вегетации во внутренних структурах глаза.

Помимо общеизвестных механизмов устойчивости к антибиотикам стафилококки, палочки синезеленого гноя, сальмонеллы,

дрожжеподобные грибы рода кандиды и некоторые другие микроорганизмы оказались способны использовать необычные механизмы защиты от пагубного для них действия антимикробных препаратов, а в ряде случаев и факторов иммунитета. Достаточно изученным, в том числе и применительно к офтальмологической практике, является образование микробами биопленок [6].

Биопленки представляют собой конгломерат микроколоний и единичных клеток микробов, включенный в матрицу, состоящую из полисахаридных цепей уроновых кислот (преимущественно D-глюкуроновой кислоты). Несмотря на то что биопленка более чем на 90% состоит из воды, это достаточно ригидное образование, структурированное, функциональное, обеспечивающее микробной популяции полноценное существование и защиту от повреждающих агентов. Биопленки образуют различные микроорганизмы. Среди возбудителей заболеваний человека, в том числе глаз, это стафилококки различных видов, палочки синезеленого гноя, кишечные палочки, энтерококки, бактероиды, дрожжеподобные грибы и некоторые другие [6, 15, 31, 51, 62]. Биопленки образуются на различных поверхностях органической и неорганической природы: катетеры, протезы, интубационные трубки, имплантаты и т. п., а также на биологических поверхностях, выстланных эндотелиальными или эпителиальными клетками [6, 7]. В офтальмологической практике проблему биопленок в основном следует рассматривать с двух позиций: как источник инфекции, образующийся на поверхности контактных линз, и как инфекционное начало во внутренних структурах глаза. Описано образование пленок на глазных имплантатах, рубцах различного происхождения, внутриглазных инородных телах, отложениях кристаллов при метаболической кератопатии, при хронических и вялотекущих инфекциях глаз [6, 15, 62]. В плане обсуждаемой проблемы антибиотикорезистентности и антибиотикотерапии инфекционной офтальмопатологии особое внимание обращают на биопленки как фактор защиты возбудителя от действия противомикробных агентов. Все исследователи единодушно сходятся во мнении, что биопленка отрицательно влияет на потенциал противомикробной терапии [31, 52, 71]. Однозначного ответа, почему так происходит, пока не дано. Существует несколько версий механизма устойчивости микроба к антибиотикам в биопленке. Естественно, самым очевидным

представляется барьерная функция матрицы, ограничивающей поступление антибиотика внутрь биопленки и тем самым его контакт с микробной клеткой. Ограниченное поступление антибиотика в структуру матрицы имеет избирательный характер. Поэтому существует предположение, что лимитированно проникающий через барьер антибиотик является более доступной мишенью для трансформации препарата микробом. Гидратированная матрица превращается как бы в «поле боя» между микробным ферментом и антибиотиком. Значительный интерес представляют исследования, позволяющие трактовать редуцированную чувствительность микробов в биопленках как одно из проявлений особого состояния клеток с измененной физиологической активностью. Как известно, физиологически инертные клетки менее чувствительны к антибактериальным препаратам, чем метаболически активные, особенно к антибиотикам бета-лактамной структуры. Полагают, что устойчивость микробов к антимикробным средствам в биопленках в большей степени определяется именно ограниченным метаболизмом клеток. Кроме того, сложная по структуре полисахаридная матрица может связывать антибиотики, образовывать с ними малоподвижные комплексы, неспособные проникнуть внутрь микробной клетки.

Естественно, устойчивость микроорганизмов в биопленках к повреждающему действию антибиотиков породила дискуссию (имеющую глубокий практический смысл) о путях предупреждения образования микробных биопленок и преодоления в этом случае резистентности возбудителя в процессе терапии вызванного микробом заболевания. Установлено, что эффективность антимикробных препаратов в такой ситуации зависима от стадии образования биопленки [7, 84]. Изменения в метаболизме клеток начинаются с момента образования сообщества микроколоний клеток и начала интенсивной продукции полимерной матрицы. Этот процесс идет по нарастающей, а сама биопленка постепенно превращается в ригидное образование (3-я и 4-я стадии развития биопленки). Именно в этот период существенно возрастает устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Опубликованные материалы показывают, что чувствительность микроорганизмов в биопленках к антимикробным препаратам и, соответственно, перспектива воздействия на них *in vivo* (т. е.

достижение лечебного действия), зависит от нескольких причин. Помимо упомянутого выше влияния стадии образования биопленки как фактора, во многом определяющего восприимчивость патогена к действию антибиотика, чувствительность зависима от исходного состояния микроба (т. е. от чувствительности его к антибиотикам до перехода в иное морфологическое и во многом физиологическое состояние), культуральных свойств самого микроба, его таксономической принадлежности и свойств антимикробного соединения [52, 80, 84]. По данным некоторых авторов чувствительность золотистого стафилококка к бензилпенициллину в виде планктонных клеток и в биопленке различалась в 500 раз, к клоксациллину в 250 раз, а чувствительность некоторых видов стрептококков — только в 4 раза или она в обоих случаях совпадала по величине подавляющих концентраций. МПК ампициллина различались по действию на стафилококки в том и другом варианте только в 6 раз, а для стрептококков МПК практически оказалась совпадающими. Это же прослежено и для некоторых других микроорганизмов. В то же время обращено внимание на отсутствие общепринятых стандартизованных методов определения чувствительности микроорганизмов в биопленках. В этой связи достаточно сложно осуществлять целенаправленную антибиотикотерапию, основанную на микробиологическом тестировании чувствительности при процессах, вызванных микробным сообществом в биопленках. Условными представляются исследователям и те абсолютные величины МПК, которые сравнивают с МПК для планктонных клеток.

Делаются попытки дать рекомендации по применению тех или иных антимикробных препаратов для терапии инфекций, вызванных микроорганизмами в биопленках, а также по предупреждению их образования, в том числе на поверхности контактных линз. Оценивали терапевтический потенциал антибиотиков макролидной группы, аминогликозидов, бета-лактамидов, даптомицина, фосфомицина, тетрациклинов, фторхинолонов, некоторых других антибиотиков и их сочетаний [7, 64, 80, 109]. В ряде исследований было показано, что такие антимикробные препараты, как дальфопристин/квинупристин, миноциклин, тигециклин, фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин и др.), линезолид способны в той или иной степени ограничить развитие биопленки и ингибировать размножение микробов,

вегетирующих в ней. Подчеркивается перспективность сочетанного применения антимикробных препаратов или антибиотиков с ферментами. Однако результаты, полученные авторами, не всегда совпадали, что вполне может быть объяснимо различной чувствительностью возбудителей к антимикробным лекарственным средствам. Кроме того, методология исследований различна и не всегда представляется убедительной.

Серьезное внимание уделено проблеме профилактики образования биопленок на поверхности контактных линз (КЛ), дезинфекции КЛ в процессе хранения и использования. Показано, что на адгезию микробных клеток к поверхности КЛ с последующим образованием биопленок существенно влияет структура КЛ, их химический состав [38]. В частности, акриловые соединения способствуют формированию биопленок, в то время как на силиконовой поверхности биопленки развиваются реже или (в зависимости от микроба) их образования не происходит.

Неоднократно делались попытки использовать антисептики и антибиотики, чтобы исключить образование пленок. Для хранения или насыщения КЛ применяли растворы, содержащие перекись водорода, соли серебра, красители (обладающие антимикробными свойствами), антибиотики макролидной группы, салицилат натрия и некоторые другие соединения [33, 51, 75, 95]. Полученные данные оказались достаточно противоречивы. Тем не менее показано, что антимикробные соединения обладают способностью ограничивать или даже предупреждать развитие биопленок. Правда, эффект достигался не во всех случаях, многое определялось стадией уже начавшегося развития биопленки, чувствительностью микроба к лекарственному средству и ограниченной возможностью использовать высокие концентрации антимикробного соединения из-за опасения проявления его повреждающего действия на ткани глаза. Исследователи сходятся во мнении, что проблема биопленок остается не просто актуальной. Остро необходимы методы диагностики ее образования и тестирования чувствительности микробов к антибиотикам при формировании биопленок, поиск наиболее активных антимикробных соединений, способных предупредить развитие микробных сообществ, а также комплексных соединений, действующих как на микроб, так и на структуры полимерной матрицы [51].

Сложная, но очень обсуждаемая тема, привлекающая представителей различных клинических дисциплин, в том числе и офтальмологов, — это давняя дискуссионная проблема рационального, сбалансированного клинического применения так называемых «старых» и «новых» антибиотиков. Полирезистентность возбудителей заболеваний к антибиотикам дала новый повод для обсуждения. Существует чрезмерное увлечение препаратами последних поколений, порой неоправданный дисбаланс в пользу применения отдельных новых групп антимикробных лекарственных средств. Фундаментальное рассмотрение проблемы, базирующееся на всесторонней оценке чувствительности возбудителей к антибиотикам, их полирезистентности, фармакокинетики и переносимости препаратов, неизменно приводит к убеждению о существенной клинической значимости тех соединений, которые принято считать «старыми» [9, 20, 27, 34, 63]. При этом основанием для подобного мнения является не только лечебный потенциал исторически давних препаратов, но и экономика. В офтальмологии к числу таких антибиотиков причисляют макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин и др.), хлорамфеникол, полимиксины, тетрациклины [10, 20, 30, 35, 44, 61, 82]. Существует по меньшей мере три фактора, определяющие интерес к этим группам антибиотиков: во-первых, чувствительность к некоторым из них многих возбудителей офтальмопатологии, в частности микоплазм, хламидий, ряда бактерий, в том числе нескольких видов облигатно-анаэробных микроорганизмов, во-вторых, установленная в последние годы их активность при особых случаях бактериальной патологии, в том числе при инфекциях, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, ванкомицинустойчивыми энтерококками и рядом грамотрицательных бактерий, образующих широкоспектральные бета-лактамазы, а также, в-третьих, интересное в научном отношении, но пока мало учитываемое при лечении больных неспецифическое действие антибиотиков, в первую очередь макролидов и тетрациклинов [7, 79]. Объяснимая осторожность офтальмологов при выборе лекарственных средств, вводимых в ткани глаза, позволила сохранить свою роль как профилактических и лечебных средств (в виде глазных лекарственных форм) таким антибиотикам, как бацитрацин, неомицин, полимиксин, новобиоцин, тетрациклин и его дериваты, которые появились в медицинской практике еще в 40–50-х

гг. прошлого века [9, 61, 97]. Например, среди «старых» антибиотиков макролидов в наше время внимание офтальмологов привлек азитромицин [10, 105]. Антибиотик в виде лекарственных форм для местного применения оказался эффективен, он обладает ограниченным местнораздражающим действием и достаточно долго сохраняет лечебные концентрации в конъюнктиве и слезной жидкости, хотя данные о его проникновении во влагу передней камеры глаза оказались менее убедительными [30]. Интересно и важно, что азитромицин, как и эритромицин, и кларитромицин обладают доказанным иммуномодулирующим действием. Это, видимо, позволяет получить выраженный клинический эффект даже в тех случаях, когда микрофлора к ним устойчива. Во всяком случае, именно так авторы трактуют позитивное действие макролидов, в том числе азитромицина, при процессах, вызванных грамотрицательными бактериями и палочками синезеленого гноя [83]. Есть основание полагать, что макролиды существенно ограничивают миграцию нейтрофилов из кровяного русла в ткани, обладают антиоксидантным действием и положительно влияют на моторику мышечной ткани [9]. Эти эффекты были прослежены при патологии человека и экспериментальных животных различной локализации. Очевидно, что в этой связи они могут представлять собой объект клинически важных исследований и в офтальмологии, коль скоро макролиды традиционные лекарственные средства, используемые при лечении инфекций глаз.

Несомненным неспецифическим противовоспалительным действием обладают антибиотики тетрациклиновой группы, также длительно применяемые в глазной практике. Установлено, что они являются ингибиторами ряда металлопротеиназ, которые играют существенную роль в нарушении функции пораженных тканей, в том числе при травмах. Тетрациклины оказывают противовоспалительное действие, ингибируя некоторые ферменты нейтрофилов, ограничивая активность цитокинов и кислородных радикалов [7, 69]. Заслуживают внимания сообщения о нейрозащитном действии миноциклина, одного из давних полусинтетических препаратов тетрациклиновой группы. Установлено, в частности, его положительное влияние на процессы, вызванные ишемией нейрогенной ткани. В эпоху полирезистентности возбудителей заболеваний человека, глаз особенно, рациональное использование противовоспалительного

действия макролидов и тетрациклинов было бы весьма полезным. Но как использовать этот их потенциал — пока не знают. Исследования подобного рода представляются и полезными, и перспективными. Но, к сожалению, их практически нет.

Естественно, перечисленные проблемы антибиотикотерапии заболеваний глаз, как и другие общеклинические проблемы, связанные с преодолением полирезистентности возбудителей заболеваний человека (или хотя бы лимитацией их распространения), пытаются решить и традиционными методами, и предлагая новые подходы. Хотя следует сразу оговориться, что радикальных решений пока не найдено.

Ведется поиск новых антимикробных препаратов с оригинальным механизмом действия на возбудителя, что сделало бы возможным подавление множественно устойчивых штаммов бактерий без угрозы перекрестной резистентности. Это наиболее старый, проверенный метод решения проблемы, который многие годы достаточно успешно использовали в клинике. Сейчас, как уже упомянуто выше, он оказался неэффективен: «кладовая» природы оказалась исчерпанной, новых антибиотиков, которые также влияли бы на решение проблемы антибиотикоустойчивости, как в свое время полусинтетические пенициллины или аминогликозиды, или макролиды, или (относительно недавно) карбапенемы и фторхинолоны, нет. И хотя в литературе мелькают оригинальные названия, эти препараты или обладают ограниченным лечебным потенциалом, или они по разным причинам не могут быть использованы в клинических условиях, наконец (и это универсальное явление) они чрезмерно дороги, настолько экономически затратны, что фирмам-производителям невыгодно доводить их до серийного выпуска. И хотя поиск принципиально новых антимикробных препаратов ведется, в практическом плане на его результативность в ближайшей перспективе рассчитывать не приходится.

Более надежным (хотя и ограниченным по своим возможностям) способом преодоления устойчивости возбудителя является возврат к антибиотикам, которые по разным причинам были «положены на полку» или применялись настолько редко, что пока вторичная индуцированная устойчивость к ним микроорганизмов распространения не получила. Как уже упоминалось, на этой почве возродился

интерес к ванкомицину и полимиксидам. Значительно больше внимания уделяется даптомицину и квинупристу-дальфопристу. Ведется дискуссия о перспективе применения бацитрацина, фузидиевой кислоты, новобицина и некоторых других «старых» антибиотиков. В табл. 5 представлены те антимикробные препараты, которые сегодня прочно вошли в арсенал врачей при «метициллинрезистентности» стафилококков, ванкомицинустойчивости энтерококков, при образовании бактериями семейства кишечных и неферментирующими бактериями — широкоспектральных бета-лактамаз, при полирезистентности возбудителей в целом.

Очевидно, что приведенные в табл. 5 антибиотики представляют серьезный интерес для офтальмологической клиники. Многие из них в глазной практике или не применяют, или об их потенциале известно мало. Сегодняшняя ситуация диктует необходимость разностороннего изучения эффективности при заболеваниях глаз именно тех антибиотиков, которые могут способствовать преодолению множественной резистентности бактерий при различных способах их применения — системном, интравитреальном, субконъюнктивальном, местном (закапывании). Это необходимо не только для достижения лечебного эффекта, но и в не меньшей степени для предупреждения (или ограничения) селекции резистентных к антибиотикам микробных клеток.

Последнее обстоятельство побудило обратить особое внимание на сочетанное применение антибиотиков. Многие годы центральное место в показаниях для одновременного назначения двух или даже трех антибиотиков доминировали возможность получения синергидного эффекта при подавлении возбудителя и обеспечение достаточного спектра действия преимущественно при смешанной микрофлоре и при эмпирической терапии. Эти показания очевидны. Но сегодня вопрос ставится шире: сочетанное применение антибиотиков — это реальная возможность предупредить (ограничить) появление устойчивых клеток. Более того, рассматривается потенциальная возможность реверсии резистентности. Приводятся данные, преимущественно экспериментальных исследований, которые служат подтверждением перспективности данного направления.

Материалы о сочетанном применении антибиотиков при различных, особенно гнойно-септических заболеваниях человека, обширны

Антибиотики, предназначенные для лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями

Антимикробный препарат	Особые показания к применению; возбудитель	Рекомендованный путь введения	Суточная доза	Применение при заболеваниях глаз
Ванкомицин	«Метициллинрезистентность» стафилококков	Внутривенный	2,0 г (по 1,0 г 2 р. в сутки)	Рекомендован к применению, в том числе интравитреально
Даптомицин	«Метициллинрезистентность» стафилококков, Ванкомицин-устойчивость энтерококков	Внутривенный	6–10 мг/кг (однократно)	Изучен в эксперименте, найден перспективным
Квинупристин-далфопристин	Те же, кроме процессов, вызванных <i>E. faecalis</i>	Внутривенный	15–22,5 мг/кг (за 2–3 введения)	Изучен в эксперименте, ограниченно
Линезолид	«Метициллинрезистентность» стафилококков, Ванкомицин-резистентность энтерококков	Внутрь, Внутривенный	1200 мг (2 введения по 600 мг)	Изучен ограниченно. Благоприятная фармакокинетика
Полимиксин Е (колистин). Колистинемат — производное колистина	Инфекции, вызванные полирезистентными бактериями семейства кишечных, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Acinetobacter spp.</i>	Внутривенный	5 мг/кг (колистинемат)	Значительный опыт наружного применения. Ограниченный — субконъюнктивального и интравитреального введения
Пиперациллин-газо-бактам	Те же (см. полимиксин Е)	Внутривенный	до 18 г (по пиперациллину) (за 3–4 введения)	Ограниченный опыт клинического применения
Цефепим	Те же (см. полимиксин Е)	Внутривенный	до 6 г (за 2–3 введения)	Ограниченный опыт клинического применения
Цефтаролин Цефтобипрол	«Метициллинрезистентность» стафилококков	Внутривенный	1200 мг (двумя введениями) 1000 мг (двумя введениями)	Не изучены. Пробные эксперименты
Оривандин Далбавадин Телавадин	«Метициллинрезистентность» стафилококков	Внутривенный	Телавадин 10 мг/кг однократно. Оривандин и далбавадин — особый режим	Не изучены

[7, 9]. Однако при офтальмопатологии возможность обоснованного применения сочетанных препаратов исследована мало. Речь, естественно, не идет о тех заболеваниях, которые лечат введением антибиотиков в конъюнктивальный мешок в виде капель, а об антибиотикотерапии тяжелых заболеваний глаза. Должен быть надежный выбор сочетаний антибиотиков как для достижения лечебного эффекта, так и с целью предупреждения развития резистентности микроба-возбудителя, а возможно и подавления этого феномена.

В данном случае необходимо говорить еще об одной реальной перспективе борьбы с антибиотикорезистентностью. Не секрет, что чем больше ошибок допускается при выборе антимикробного препарата для лечебных целей, чем менее обоснованным является его назначение, тем чаще возникает резистентность микроорганизмов, тем более интенсивно идет распространение устойчивых штаммов. Сегодня это не предположение, а аксиома. В этой связи особого внимания заслуживает микробиологическая служба. Именно она и только она в состоянии реально ответить на вопрос, какой антибиотик или какие антибиотики (их сочетания) наиболее рациональны, какие из них способны в каждом конкретном случае обеспечить максимально возможный лечебный эффект. Подчеркнем, только микробиологическая лаборатория способна дать объективное обоснование для выбора оптимального антимикробного лекарственного средства. В наше время полирезистентности микроорганизмов к антибиотикам, когда речь идет о лечении тяжелых больных с инфекционной патологией, по сути, полноценное микробиологическое исследование — это решение вопроса о человеческой жизни. Но сделать это микробиологическая лаборатория способна только на основе двух факторов:

— существенной переориентации и расширения сферы деятельности путем внедрения всего комплекса методических приемов оценки восприимчивости микроба к действию антибиотика;

— осознание лечащим врачом при терапии тяжелой инфекции необходимости получения от микробиологов полноценной информации для выбора антимикробного препарата.

Что стоит за этими положениями? Когда объектом изучения является возбудитель опасного заболевания, когда результат исследования его чувствительности (резистентности) способен самым

радикальным образом повлиять на эффективность антибиотикотерапии, надежность и информативность исследования имеет особое значение. В этой связи уместно вспомнить, какова цена исследования, выполненного самым применяемым «методом дисков». Критерий чувствительности микроба, установленный таким образом, — это не более чем эквивалент минимальной подавляющей концентрации (МПК), определенной методом серийных разведений. К тому же это не только вторичный, но и (в отличие от МПК) лишь качественный показатель. Отсюда убедительно установленная возможность 10% ошибок, в том числе существенных. Есть исследования, которые показали, что число расхождений между первичным показателем (МПК) и вторичным (диаметром зоны подавления роста микроба) может быть значительно больше. При лечении тяжелых заболеваний такая перспектива неприемлема. В этой связи метод серийных разведений при оценке чувствительности к антибиотикам возбудителей тяжелых инфекций представляется и более надежным, и более информативным. Зная ту концентрацию, которая необходима для подавления репродукции микроба, ее можно сравнить с фармакокинетическими показателями, т. е. теми концентрациями антибиотика, которые достижимы в организме человека при введении его больному в той или иной дозе. Такой возможности в последние годы уделяют особое внимание. Как упоминалось, множественная резистентность бактерий к антибиотикам порождает ситуацию, при которой круг противомикробных препаратов, пригодных для лечебных целей, может оказаться крайне узким или включать только малоэффективные средства. Одним из возможных решений в этом случае является применение в больших (но допустимых) дозах антибиотиков с ограниченным прямым токсическим действием (антибиотиков широкого дозирования). К их числу принадлежат, прежде всего, пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, пиперациллин и др.). В ряде случаев могут быть использованы в больших дозах цефалоспорины и фосфомицин. Цель очевидна — создать в организме больного такие концентрации антибиотика, которые позволили бы преодолеть резистентность возбудителя. Подобное решение возможно только при условии, что степень резистентности микроба к малотоксичным антибиотикам невелика, но для этого надо знать количественный показатель устойчивости. К такой практике прибегают при

терапии инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками, ванкомициноустойчивыми энтерококками, бактериями сем. *Enterobacteriaceae*, образующими широкоспектральные бета-лактамазы, а также множественно устойчивыми, так называемыми неферментирующими бактериями. Очевидно, что решающую роль в данном случае играет лабораторная служба, поскольку для этого необходимо определить МПК. К сожалению, в отечественной практике лечения офтальмопатологии это редкость.

Но показатель чувствительности может быть более весомым. МПК — это характеристика перспективы подавления антибиотиком способности микроба к размножению, но не его жизнеспособности. Современная антимикробная химиотерапия базируется на синергидном действии двух факторов — внешнего (антибиотиков) и защитных сил самого больного. В подавляющих концентрациях первый лишь ингибирует физиологические процессы в микробной клетке, зато второй оказывает летальное действие. Но у больных с тяжелым инфекционным процессом, в том числе при эндофтальмите, особенно у пожилых людей, да и во многих других ситуациях иммунитет больного в лучшем случае не оптимален, а часто в значительной степени подавлен. Второй фактор борьбы с микробом-возбудителем исключается, он не работает. А это значит, что микроб, пережив антибиотическую атаку и сохранив жизнеспособность, в состоянии вновь привести к обострению патологического процесса. В немалой степени этому способствует селекция резистентных к антибиотику клеток. Вот почему при тяжелых заболеваниях функцию подавления жизнеспособности микроба должен осуществить антимикробный препарат. Однако для этого надо иметь представление о летальном (бактерицидном) действии антибиотика на возбудитель.

Критерием бактерицидности препарата служит минимальная бактерицидная концентрация (МБК). По сути, такая характеристика чувствительности микроба к антибиотикам позволяет судить о том, реально или не реально, используя антимикробный препарат в допустимой дозе, создать в организме больного такие концентрации, которые позволили бы убить возбудителя. Существует обоснованное мнение, что при терапии сепсиса и других тяжелых септических процессов важно установить не МПК, а МБК, и ориентироваться при выборе антибиотика на чувствительность возбудителя к его летальному,

а не подавляющему действию. Но для этого необходимо установить МБК. Ответить на вопрос о перспективе достижения бактерицидного действия при введении того или иного антибиотика больному, а также определить, какова та его доза, которая в данном случае необходима, может только лаборатория. Определение МБК — это технически традиционное микробиологическое исследование. Детали исследования стандартизованы и опубликованы, в том числе в отечественных изданиях [8]. Однако не будет преувеличением заметить, что подобные исследования практически не проводятся; более того, о них часто не задумываются.

Клиническая практика диктует необходимость еще одного микробиологического исследования, целесообразность которого напрямую связана с предупреждением и преодолением полирезистентности возбудителей заболеваний, о чем выше уже упоминалось. Речь идет о лабораторном обосновании выбора сочетания этиотропных препаратов. Применение одновременно двух или даже более антибиотиков для терапии тяжелой инфекционной патологии является широко распространенным явлением. Более того, сочетанная антибиотикотерапия сегодня — это требование многих стандартов, как зарубежных, так и отечественных, в которых речь идет о лечении сепсиса, эндокардита, ряда гнойных и гнойно-септических заболеваний. Можно задать риторический вопрос: должна ли сочетанная антибиотикотерапия быть эмпирической. Если вспомнить, что два антибиотика способны действовать на микробную популяцию не только синергидно или суммарно, но и антагонистически или нейтрально (когда один из препаратов просто не нужен), то ответ напрашивается сам собой. Во всех случаях комплексная антибиотикотерапия полноценна только при наличии лабораторного обоснования. Сочетанное действие антибиотических препаратов на микробную популяцию тем или иным образом проявляется только при ряде условий. Синергидный (потенцированный) эффект достижим при сочетании достаточно узкого круга антибиотиков, в определенном диапазоне их концентраций, которые зависимы от чувствительности штамма возбудителя к взятым вместе препаратам. То есть искомое потенцированное действие далеко не обязательно. Иные варианты также зависимы и от концентрации, и от фармакокинетики антибиотиков, и от чувствительности штамма. Наиболее опасен антагонизм. Его также необходимо предвидеть, что

возможно только лабораторным путем. Лечение тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, резко осложнило проблему выбора надежных сочетаний антибиотиков, таких, которые бы обеспечивали потенцированное действие и не были бы конкурентны. Традиционная практика бесконтрольного назначения бета-лактамов с аминогликозидами сегодня не выдерживает критики в силу достаточно частой и значительной устойчивости бактерий как к той, так и к другой группе антибиотиков. Микробиологическая служба способна и обязана определить чувствительность микроба к сочетанию антибиотиков, прогнозировать возможность проявления как синергидного, так и антагонистического действия, рекомендовать дозу каждого из антибиотиков, необходимую для создания концентраций, способных обеспечить потенцированный эффект.

Сказанное выше касается исследований, определяющих так называемую фенотипическую чувствительность (устойчивость) возбудителей заболеваний к антибиотикам. Сегодня достаточно часто это не обеспечивает выявления резистентности микроба. Ни метод серийных разведений, ни диск-диффузионный метод далеко не всегда позволяют установить «метициллинрезистентность» стафилококков, ванкомицинрезистентность энтерококков, устойчивость к бета-лактамам многих грамотрицательных бактерий, в том числе семейства кишечных и так называемых неферментирующих бактерий. И это далеко не полный перечень. Особо следует упомянуть ту устойчивость грамотрицательных бактерий, которая является следствием продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия, AmpC бета-лактамаз и карбапенемаз. Среди последних особо следует упомянуть металло-бета-лактамазы. Внимание к этим трем группам гидролаз не случайно. Резистентность, которую они индуцируют, требует специальных методов определения. Они нечасто используются на практике, а многие вообще не применяются. Потенциал скрытой устойчивости бактерий к этиотропным препаратам остается нераскрытым и не учитывается при лечении больного. Это приводит к драматичным результатам в случае тяжелой патологии у больного.

Необходимо затронуть еще один вопрос, который, казалось бы, касается узкого круга специалистов, работающих в области стандартизации методов определения чувствительности возбудителей

заболеваний к антибиотикам. На самом деле он не только более чем актуален, но и имеет прямое отношение к повседневной практике клинического применения антибиотиков, в офтальмологии особенно. Речь идет о критериях антибиотикочувствительности (антибиотикорезистентности) микроорганизмов, на которые ориентируется лабораторная служба, когда выносит вердикт — можно или нельзя назначать тот или иной антибиотик, будет ли восприимчив или, наоборот, невосприимчив микроб к его действию. Микробиологи, а вместе с ними и клиницисты, относятся к этим разработанным стандартизаторами критериям чувствительности как к «истине в последней инстанции». Однако в этом кроется возможность ошибки, порой достаточно опасной. Напомним еще раз, что критерии чувствительности базируются на трех «китах»: МПК антибиотика для микроорганизмов определенного рода (вида), фармакокинетики антибиотика и его эффективности в эксперименте и клинике. Когда результаты определения каждого из этих показателей удастся совместить, когда клинический эффект может быть объясним совпадением МПК и содержания препарата в организме человека, то и рождаются те показатели, которые считаются критериями чувствительности. Но можно ли назвать какие-либо общие величины, которые были бы универсальными для характеристики фармакокинетики антибиотиков? Очевидно, что нет. В офтальмологии это проявляется особенно четко. Обычно при формировании критериев чувствительности ориентируются на концентрации антимикробного препарата в крови. В ряде случаев с определенными поправками это приемлемо. Но когда речь идет о проникновении антибиотика в ткани глаза, все поправки и уточнения выглядят по меньшей мере недостаточно убедительными. Это обусловлено и высокой селективностью гематоофтальмического барьера, и свойствами антибиотиков, которые очень по-разному его преодолевают, и особенностями тканей глаза, и методами введения антибиотика в орган зрения, которых в глазной практике много и которые очень по-разному способствуют созданию необходимого содержания препарата в тех или иных структурах глаза. По сути дела для оценки чувствительности (устойчивости) возбудителей глазных заболеваний микробной природы нужны иные критерии, иные контрольные точки (break-points), которые были бы адекватны локализации инфекционного процесса в органе, способности определенного

антибиотика проникать в те или иные ткани глаза, методу его введения. Можно гарантированно утверждать, что они не будут (во всяком случае достаточно часто) совпадать со многими «табличными» показателями, на которые сегодня ориентируется микробиологическая служба офтальмологической клиники, когда устанавливает чувствительность возбудителя.

В настоящее время делаются робкие попытки провести грань между критериями чувствительности микроба при системном и местном применении антибиотиков. Такая попытка предпринята EUCAST, есть первые цифры. Их очень мало, они достаточно спорны, но главное — им вновь пытаются придать универсальный характер: местное применение вне зависимости от патологии и органа. С этим трудно согласиться, во всяком случае применительно к глазной практике. Офтальмология особая дисциплина, а глаз особый орган. Антибиотикотерапия глаза существенно отличается от этиотропной терапии инфекций иных органов и тканей. Фармакокинетика препаратов в тканях глаза имеет радикальные особенности, равно как и своеобразно повреждающее действие антимикробных соединений на различные структуры органа зрения. А это означает, что применение антибиотиков в глазной практике должно опираться на те критерии, которые выработаны с учетом всех этих особенностей в совокупности. Этого пока нет. Остается надеяться, что интересы больного, необходимость преодоления множественной устойчивости бактерий к антибиотикам (а она тесно связана с нерациональным их применением), неудовлетворенность результатами этиотропной терапии при тяжелой патологии глаз сделают соответствующие исследования с установлением критериев чувствительности микробов к антибиотикам для офтальмологии реальностью.

Все приведенное выше не претендует на полное освещение тех проблем антибиотикотерапии, которые заслуживают внимания офтальмологической службы лечебных учреждений. Их, безусловно, больше. Но такой задачи в данной работе и не ставилось. Тяжелые гнойные заболевания глаз, к счастью, — явление относительно нечастое. Сложилась определенная практика профилактики и лечения инфекционной патологии, которая в целом пока удовлетворяет офтальмологов. В то же время тревожные сигналы очевидны. Нельзя не учитывать обширный материал, накопленный во многих

клинических дисциплинах, свидетельствующий о неэффективности применения антибиотиков в силу полирезистентности к ним микробов — возбудителей заболеваний. Неуклонный рост числа не просто устойчивых, а множественно резистентных штаммов очевиден, по сути, во всех уголках земли и при всех заболеваниях бактериальной и грибной природы. Микробы демонстрируют способность использовать разные, в том числе новые механизмы защиты от антибиотиков, что зачастую делает неинформативными существующие традиционные методы выявления их резистентности к этиотропным препаратам.

Может ли все сказанное не коснуться офтальмологической практики? Предстоит решить целый комплекс вопросов, чтобы эффективно (по возможности) бороться со всеми проявлениями антибиотикорезистентности. Среди них:

— изучение эффективности и безопасности тех антимикробных лекарственных средств, которые в той или иной мере позволяют сегодня преодолеть устойчивость бактерий; они есть, но в офтальмологии изучены недостаточно;

— формирование стратегии применения антибиотиков в каждом лечебном учреждении, что способно ограничить селекцию устойчивых штаммов, их распространение;

— внедрение всего комплекса лабораторных методов выявления резистентности, позволяющих оптимизировать выбор антибиотика, его дозы, режима и способа введения больному.

Реализация сказанного предполагает тесное неформальное взаимодействие клиники и бактериологической службы, необходимость разносторонних и интенсивных исследований и клиницистов, и микробиологов. Уместно вспомнить пусть несколько пафосное, но вполне реальное утверждение, придуманное отнюдь не авторами: «Завтра может быть поздно».

Литература

1. Астахов С. Ю., Вохмяков А. В. Эндофтальмит: профилактика, диагностика, лечение. Офтальмологические ведомости, 2008, 1, 35–45.
2. Воронцова Т. Н., Бржеский В. В., Михайлова М. В. Чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам микрофлоры конъюнктивальной полости у детей. Офтальмология, 2012, 9, 1, 83–91.
3. Майчук Ю. Ф. Инфекционные заболевания глаз. В кн.: Рациональная антимикробная терапия. Под ред. В. П. Яковлева и С. В. Яковлева. М., 2003. 443–465.
4. Околов И. Н. Микробиология глаза. В кн.: Современная офтальмология. Под ред. В. Ф. Даниличева. СПб., 2009. 557–570.
5. Околов И. Н., Вохмяков А. В. Резистентность к антибиотикам коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных с конъюнктивитам. Офтальмологические ведомости, 2009, 2, 2, 43–47.
6. Околов И. Н., Гурченко П. А. Роль бактериальных биопленок в развитии послеоперационных инфекционных осложнений в офтальмологии. Офтальмохирургия, 2008, 4, 53–56.
7. Поляк М. С. Антибиотикотерапия. Теория и практика. СПб., 2010. 424 с.
8. Поляк М. С. Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии. СПб., 2012. 242 с.
9. Поляк М. С. Антибиотикотерапия проблемных инфекций (преодоление резистентности). СПб., 2015. 484 с.
10. Поляк М. С., Околов И. Н., Пирогов Ю. И. Антибиотики в офтальмологии. СПб., 2015. 352 с.
11. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Под ред. Е. А. Егорова. М., 2004. 950 с.
- 11a. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. World Health Organization, 2014. 257 p.
12. Asbell P., Colby K., Deng S. et al. Ocular TRUST: Nationwide Antimicrobial Susceptibility Patterns in Ocular Isolates. Amer. J. Ophthalmol., 2008, 145, 6, 951–958.
13. Bains H., Weinberg D., Feder R., Noskin G. Postoperative Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Endophthalmitis. Arch. Ophthalmol., 2007, 125, 9, 1292–1293.

14. Beecher D., Olsen T., Somers E., Wong A. Evidence for Contribution of Tripartite Hemolysin BL, Phosphatidylcholine-Preferring Phospholipase C, and Collagenase to Virulence of *Bacillus cereus* Endophthalmitis. *Infect. Immun.*, 2000, 68, 9, 5269–5276.
15. Behlau I., Gilmore M. Microbial Biofilms in Ophthalmology and Infectious Disease. *Arch. Ophthalmol.*, 2008, 126, 11, 1578–1581.
16. Boucher H., Corey G. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 46, 5, 344–349.
17. Callegan M., Cochran D., Kane S. et al. Contribution of Membrane-Damaging Toxins to *Bacillus* Endophthalmitis Pathogenesis. *Infect. Immun.*, 2002, 70, 10, 5381–5389.
18. Callegan M., Engelbert M., Parke D. et al. Bacterial Endophthalmitis: Epidemiology, Therapeutics, and Bacterium-Host Interactions. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, 15, 1, 111–124.
19. Callegan M., Novosad B., Ramirez R. et al. Role of Swarming Migration in the Pathogenesis of *Bacillus* Endophthalmitis. *IOVS*, 2007, 47, 10, 4461–4467.
20. Camesasca F., Bianchi C., Beltrame G. et al. Control of inflammation and prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery: A multicenter study. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2007, 17, 5, 733–742.
21. Chang D., Grant G., O'Donnel K. et al. Multistate Outbreak of *Fusarium* Keratitis Associated With Use of Contact Lens Solution. *JAMA*, 2006, 296, 8, 953–963.
22. Chhabra S., Kunitomo D., Kazi L. et al. Endophthalmitis after Open Globe Injury: Microbiologic Spectrum and Susceptibilities of Isolates. *Amer. J. Ophthalmol.*, 2006, 142, 5, 852–854.
23. Chiquet C., Pechinot A., Cruzot-Garcher C. et al. Acute Postoperative Endophthalmitis Caused by *Staphylococcus lugdunensis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, 45, 6, 1673–1678.
24. Choi G., Borne M., Visser C. et al. Invasive infections with coagulase-negative staphylococcus in an immunocompromised patient: case report and review of literature. *Ann. Hematol.*, 2008, 87, 9, 771–772.
25. Ciulla T., Comer G., Peloquin C., Wheeler J. Human vitreous distribution of linezolid after a single oral dose. *Retina*, 2005, 25, 5, 619–624.
26. Cochereau I., Tabbara K., Goldschmidt P. et al. Tear concentrations of azithromycin following topical administration of a single dose of azithromycin 0,5%, 1,0%, and 1,5% eyedrops (T1225) in healthy volunteers. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2008, 18, 1, 13–20.
27. Cunha B. New Uses for Older Antibiotics: Nitrofurantoin, Amikacin, Colistin, Polymyxin B, Doxycycline, and Minocycline Revisited. *Med. Clin. N. Am.*, 2006, 90, 6, 1089–1108.

28. Curtin J., Cormican M., Fleming G. et al. Linezolid Compared with Eprezolid, Vancomycin, and Gentamicin in an In Vitro Model Antimicrobial Lock Therapy for *Staphylococcus epidermidis* Central Venous Catheter-related Biofilm Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, 10, 3145–3148.
29. Dajcs J., Austin M., Sloop G. et al. Corneal Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Strain Newnan. *IOVS*, 2002, 43, 4, 1109–1115.
30. Denis F., Chaumell C., Goldschmidt P. et al. Microbiological efficacy of 3-day treatment with azitromycin 1,5% eye-drops for purulent bacterial conjunctivitis. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2008, 18, 6, 858–868.
31. Dongari-Bagtzoglou A. Pathogenesis of mucosal biofilm infections: challenges and progress. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.*, 2008, 6, 2, 201–208.
32. Drlica K., Malik M., Kerns R., Zhao X. Quinolone-Mediated Bacterial Death. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, 52, 2, 385–392.
33. Dutot M., Paillet H., Chaumeil C. et al. Severe ocular infections with contact lens: role of multipurpose solution. *Eye*, 2009, 23, 2, 470–476.
34. Falagas M., Kasiakou S. Colistin: the Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40, 9, 1333–1341.
35. Fernandez-Rubio E., Urcelay J., Cuesta-Rodriguez T. The antibiotic resistance pattern of conjunctival bacteria: a key for designing a cataract surgery prophylaxis. *Eye*, 2009, 23, 6, 1321–1328.
36. Fiscella R., Lai W., Buerk B. et al. Aqueous and vitreous penetration of linezolid (Zyvox) after oral administration. *Ophthalmol.*, 2004, 111, 6, 1191–1195.
37. Frank K., Pozo J., Patel R. From Clinical Microbiology to Infection Pathogenesis: How Daring to Be Different Works for *Staphylococcus lugdunensis*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2008, 21, 1, 111–133.
38. Gabriel M., Ahearn D., Chan K., Patel A. In Vitro Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to four intraocular lenses. *J. Cataract Refract. Surg.*, 1998, 24, 1, 124–129.
39. Gilmore M., Coburn P., Nallapareddy S., Murray B. Enterococcal Virulence. In: *The Enterococci. Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance*. Ed. M. Gilmore. ASM Press., 2002, 301–354.
40. Girgis D., Reed J., Monds K. et al. Pathogenesis of *Staphylococcus* in the Rabbit Anterior Chamber. *IOVS*, 2005, 46, 4, 1371–1378.
41. Digris D., Sloop G., Reed J., O'Callaghan R. Effect of Toxin Production in a Murine Model of *Staphylococcus aureus* Keratitis. *IOVS*, 2005, 46, 6, 2064–2070.
42. Gupta A., Srinivasan r., Kaliaperumal S., Saha I. Post-traumatic fungal endophthalmitis — a prospective study. *Eye*, 2008, 22, 1, 13–17.

43. Hall G., York M. Ocular Cultures. In: H. Isenberg (ed.) Clinical Microbiology Procedures Handbook. ASM Press., 2004, 1, 3.10.1–3.10.8.
44. Hammersmith K., Cohen E., Blake T. et al. Blepharokeratoconjunctivitis in Children. Arch. Ophthalmol., 2005, 123, 12, 1667–1670.
45. Hariprasad S., Mieler W., Lin t. et al. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. Br. J. Ophthalmol., 2008, 92, 7, 871–878.
46. Hassan S., Wilhelmus K., Dahl P. et al. Infectious Disease Risk Factors of Corneal Graft Donors. Arch. Ophthalmol., 2008, 126, 2, 235–239.
47. Hemady R., Zatlis M., Paton B. et al. Bacillus-induced endophthalmitis: new series of 10 cases and review of the literature. Br. J. Ophthalmol., 1990, 74, 1, 26–29.
48. Holmes R., Jorgensen J. Inhibitory Activities of 11 Antimicrobial Agents and Bactericidal Activities of Vancomycin and Daptomycin against Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Obtained from 1999 through 2006. Antimicrob. Agents Chemother., 2008, 52, 2, 757–760.
49. Horcajada J., Atienza R., Sarasa M. et al. Pharmacokinetics of Linezolid in human non-inflamed vitreous after systemic administration. J. Antimicrob. Chemother., 2009, 63, 3, 550–552.
50. Hume E., Dajcs J., Moreau J. et al. Staphylococcus Corneal Virulence in a New Topical Model of Infection. IOVS, 2001, 42, 8, 2904–2908.
51. Imamura Y., Chandra J., Mukherjee P. et al. Fusarium and *Candida albicans* Biofilms on Soft Contact Lenses: Model Development, Influence of Lens Type, and Susceptibility to Lens Care Solutions. Antimicrob. Agents Chemother., 2008, 52, 1, 171–182.
52. Ito A., Taniuchi A., May T. et al. Increased Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* in Mature Biofilm. Appl. Environ. Microbiol., 2009, 75, 12, 4093–4100.
53. Jain V., Dabir S., Shome D. et al. Aspergillus Iris Granuloma: A Case Report with Review of Literature. Surv. Ophthalmol., 2009, 54, 2, 286–291.
54. Jain V., Garg P., Sharma S. Microbial scleritis — experience from a developing country. Eye, 2009, 23, 2, 55–261.
55. Jett B., Atkuri R., Gilmore M. *Enterococcus faecalis* localization in experimental endophthalmitis: role of plasmid-encoded aggregation substance. Infect. Immun., 1998, 66, 2, 843–848.
56. Jett B., Jensen H., Atkuri R., Gilmore M. Evaluation of therapeutic measures for treating endophthalmitis caused by isogenic toxin-producing and toxin-nonproducing *Enterococcus faecalis* strains. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1995, 36, 1, 9–15.
57. Johnson M., MacDougall C., Ostrosky-Zeichner L. et al. Combination Antifungal Therapy. Antimicrob. Agents Chemother., 2004, 48, 3, 693–715.

58. Kalavathy C., Parmar P., Kaliamurthy J. et al. Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis. *Cornea*, 2005, 24, 4, 449–452.
59. Kamalarajah S., Silvestri G., Sharma N. et al. Surveillance of endophthalmitis following cataract surgery in the UK. *Eye*, 2004, 18, 6, 580–587.
60. Kinoshita S., Honda T. Polyclonality of *Staphylococcus epidermidis* residing on the healthy ocular surface. *J. Med. Microbiol.*, 2007, 56, 1, 77–82.
61. Klein N., Cunha B. New Uses for Older Antibiotics. *Med. Clin. North Am.*, 2001, 85, 1, 125–132.
62. Kobayakawa S., Jett B., Gilmore M. Biofilm formation by *Enterococcus faecalis* on intraocular lens material. *Curr. Eye Res.*, 2005, 30, 9, 741–745.
63. Kowalski R., Karenchak L., Romanowski E. Infectious disease: changing antibiotic susceptibility. *Ophthalmol. Clin. North Am.*, 2003, 16, 1, 1–9.
64. Labthavikul P., Petersen P., Bradford P. In Vitro Activity of Tigecycline against *Staphylococcus epidermidis* Growing in an Adherent — Cell Biofilm Model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, 12, 3967–3969.
65. Lalitha P., Shapiro B., Srinivasan M. et al. Antimicrobial Susceptibility of *Fusarium*, *Aspergillus*, and Other Filamentous Fungi Isolates From Keratitis. *Arch. Ophthalmol.*, 2007, 125, 6, 789–793.
66. Lalitha P., Vijaykumar R., Prajna N., Fothergill A. In Vitro Natamycin Susceptibility of Ocular Isolates of *Fusarium* and *Aspergillus* Species: Comparison of Commercially Formulated Natamycin Eye Drops to Pharmaceutical-Grade Powder. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, 46, 10, 3477–3478.
67. Laron D. Medically Important Fungi. ASM Press., 2002. 409 p.
68. Lautenbach E. Expanding the Universe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prevention. *Ann. Intern. Med.*, 2008, 148, 6, 474–476.
69. Levkovitch-Verbin H., Kaven-Landoy M., Habot-Velner Z., Melamed S. Minocycline Delays Death of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma and After Optic Nerve Transection. *Arch. Ophthalmol.*, 2006, 124, 4, 520–526.
70. Li L., Wang Z., Luo S., Sun X. In vitro evaluation of combination antifungal activity against *Fusarium* species isolated from ocular tissues of keratomycosis patients. *Am. J. Ophthalmol.*, 2008, 146, 5, 724–728.
71. Mah T., O'Tool G. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.*, 2001, 9, 1, 34–39.
72. Malani P., Kauffman C., Zervos M. Enterococcal Disease, Epidemiology and Treatment. In *The Enterococci. Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance*. Ed. M. Gilmore. ASM Press., 2002, 385–408.
73. Margolis T., Whitcher J. *Fusarium* — A New Culprit in the Contact Lens Case. *JAMA*, 2006, 296, 8, 985–987.

74. Mather R., Karenchak L., Romanowski E., Kowalski R. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *Am. J. Ophthalmol.*, 2002, 133, 4, 463–466.
75. McLaughlin-Boriace L., Stapleton F., Matheson M., Dart J. Bacterial biofilm on contact lenses and lens storage cases in wearers with microbial keratitis. *J. Appl. Microbiol.*, 1998, 84, 5, 827–838.
76. Micek S. Alternatives to Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, 45, 184–190.
77. Miller D., Flynn P., Scott I. et al. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates. *Arch. Ophthalmol.*, 2006, 124, 4, 479–483.
78. Moyer A., Ramadan R., Nosovad B. et al. Bacillus cereus — Induced Permeability of the Blood — Ocular Barrier during Experimental Endophthalmitis. *IOVS*, 2009, 50, 8, 3783–3793.
79. Nagata T., Mukae H., Kadota J. et al. Effect of Erythromycin on Chronic Respiratory Infection Caused by *Pseudomonas aeruginosa* with Biofilm Formation in an Experimental Murine Model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, 6, 2251–2259.
80. Olson M., Ceri H., Morck D., Read R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can. J. Vet. Res.*, 2002, 66, 2, 86–92.
81. Osher R., Amdahl L., Cheetham J. Antimicrobial efficacy and aqueous humor concentration of preoperative and postoperative topical trimethoprim/polymyxin B sulfate versus tobramycin. *J. Cataract Refract Surg.*, 1994, 20, 1, 3–8.
82. Paranipe D., Foulks G. Therapy for meibomian gland disease. *Ophthalmol. Clin. North Amer.*, 2003, 16, 1, 37–42.
83. Pasquale T., Tan J. Nonantimicrobial Effects of Antibacterial Agents. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40, 1, 127–135.
84. Patel R. Biofilms and Antimicrobial Resistance. *Clin. Orthopaed. Rel. Res.*, 2005, 437, 1, 41–47.
85. Peyman G., Lee P., Seal D. Endophthalmitis. Diagnosis and Management. Taylor a. Francis, 2004. 270 p.
86. Pillar C., Hobden J. *Pseudomonas aeruginosa* Exotoxin A and Keratitis in Mice. *IOVS*, 2002, 43, 5, 1437–1444.
87. Pinna A., Zanetti S., Sotgiu M. et al. Identification and antibiotic susceptibility of coagulase negative staphylococci isolated in corneal/external infections. *Br. J. Ophthalmol.*, 1999, 83, 7, 771–773.
88. Prydal J., Jenkins D., Lovering A., Watts A. The pharmacokinetics of linezolid in the non-inflamed human eye. *Br. J. Ophthalmol.*, 2005, 89, 11, 1418–1419.
89. Raad I., Hanna H., Jiang Y. et al. Comparative Activities of Daptomycin, Linezolid, and Tigecycline against Catheter-Related Methicillin — Resistant

- Staphylococcus Bacteremic Isolates Embedded in Biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, 51, 5, 1656–1660.
90. Ramakrishnan R., Bharathi M., Shivkumara C. et al. Microbiological profile of culture-proven cases of exogenous and endogenous endophthalmitis: a 10-year retrospective study. *Eye*, 2009, 23, 4, 945–956.
 91. Recchia F., Busbee B., Perlman R. et al. Changing Trends in the Microbiologic Aspects of Postcataract Endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.*, 2005, 123, 3, 341–346.
 92. Richard V., Vander Auwera P., Snoeck R. et al. Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. *Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1988, 7, 6, 783–785.
 93. Robicsek A., Beaumont J., Paule S. et al. Universal Surveillance for Methicillin — Resistant *Staphylococcus aureus* in 3 Affiliated Hospitals. *Ann. Intern. Med.*, 2008, 148, 6, 409–418.
 94. Sakoulas G., Moellering R. Increasing Antibiotic Resistance among Methicillin — Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 46, 5, 360–367.
 95. Screenivasan P., Chorny R. The effect of disinfectant on microbial biofilms. *Biofouling.*, 2005, 21, 2, 141–149.
 96. Sievert D., Rudrik J., Patel J. et al. Vancomycin — Resistant *Staphylococcus aureus* in the United States 2002–2006. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 46, 5, 668–674.
 97. Solomon A., Holland M., Alexander N. et al. Systemic Antibiotics for Communitywide *Trochoma* Control. *Arch. Ophthalmol.*, 2005, 123, 5, 687–688.
 98. Srinivasan A., Dick J., Perl T. Vancomycin Resistance in *Staphylococci*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, 15, 3, 430–438.
 99. Ta C., He L., Kaspar H. In vitro antibiotic susceptibility of preoperative normal conjunctival bacteria. *Eye*, 2009, 23, 3, 559–560.
 100. Thomas P. Current Perspectives on Ophthalmic Mycoses. *Clin. Microb. Rev.*, 2003, 16, 4, 730–797.
 101. Tuft S., Tullo A. Fungal keratitis in the United Kingdom 2003–2005. *Eye*, 2009, 23, 6, 1308–1313.
 102. Vazques E., Mensa J., Lopez Y. et al. Penetration of Linezolid into the Anterior Chamber (Aqueous Humor) of the Human Eye after Intravenous Administration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, 2, 670–672.
 103. Walsh T., Pappas P., Winston D. et al. Voriconazole Compared with Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Neutropenia and Persistent Fever. *N. Eng. J. Med.*, 2002, 346, 4, 225–234.
 104. Weber D., Savitere S., Rutala W., Thomann C. In vitro susceptibility of *Bacillus* spp. to selected antimicrobial. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, 32, 5, 642–645.

105. West S., West E., Alemayehu W. et al. Single — Dose Azithromycin Prevents Trichiasis Recurrence Following Surgery. *Arch. Ophthalmol.*, 2006, 124, 3, 309–314.
106. Wiskur B., Robinson M., Farrand A. et al. Toward Improving Therapeutic Regimen for Bacillus Endophthalmitis. *IOVS*, 2008, 49, 5, 1480–1487.
107. Wiuff C., Andersson D. Antibiotic treatment in vitro phenotypically tolerant bacterial populations. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, 59, 2, 254–263.
108. Wootton M., MacGowan A., Walsh T., Howe R. A Multicenter Study Evaluating the Current Strategies for Isolating *Staphylococcus aureus* Strain with Reduced Susceptibility to Glycopeptides. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, 45, 2, 329–332.
109. Xu Y., Pang G., Gao C. et al. In Vitro Comparison of the Efficacies of Natamycin and Silver Nitrate against Ocular Fungi. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, 53, 4, 1636–1638.

Научное издание

**Марк Соломонович Поляк
Игорь Николаевич Околов**

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

Корректор *А. М. Никитина*

Оригинал-макет, дизайн обложки *Л. Е. Голод*

Подписано в печать 00.00.2014г. Формат 60×90 ¹/₁₆

Бумага офсетная. Печать офсетная

Усл.-печ. л. 3. Тираж 1000 экз. Заказ № 000

Издательство «Нестор-История»
197110 СПб., Петрозаводская ул., д. 7
Тел. (812)235-15-86
e-mail: nestor_historia@list.ru
www.nestorbook.ru

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства «Нестор-История»
197110 СПб., Петрозаводская ул., д. 7
Тел. (812)622-01-23