

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н. Кроткова

29 09 2023

Регистрационный № 044-0623



**АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ  
ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АБСЦЕССАМИ ПОЛОСТИ РТА (K12.2),  
ФЛЕГМОНАМИ ЛИЦА (L03.2), ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТИ  
(K10.21), ПЕРИОСТИТОМ ЧЕЛЮСТИ (K10.22)  
(Инструкция по применению)**

**УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:** УО «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов медицинский университет»

**АВТОРЫ:** Н.А. Мовсесян, д.м.н., профессор И.В. Жильцов, к.м.н.,  
доцент Ф.В. Плотников, к.м.н., доцент Т.А. Торосян

Витебск, 2023

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) представлен алгоритм выбора эмпирической антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с учетом активности нейтрофилов крови.

Алгоритм, представленный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-стоматологов, врачей-стоматологов-хирургов, врачей-челюстно-лицевых хирургов и других врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с заболеваниями челюстно-лицевой области.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

1. Абсцессы полости рта (K12.2)
2. Флегмоны лица (L03.2)
3. Остеомиелит челюсти (K10.21)
4. Периостит челюсти (K10.22)

Метод может применяться как для назначения стартовой эмпирической антибактериальной терапии при первичном поступлении пациентов в стационар, так и для коррекции уже проводимой терапии.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Противопоказания к назначению используемых антибактериальных препаратов.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, РЕАКТИВОВ И Т.Д.**

1. Оборудование:

светооптический микроскоп с иммерсионным объективом 100/1,25; окуляр 10/20;

электронные весы, цена деления не более 0,1 мг;

центрифуга настольная лабораторная с бакетным ротором (500-700 g);

термостат электрический с автоматическим терморегулятором и ценой деления 0,1 °С;

автоматическая микропланшетная мойка;

денситометр;

ареометр общего назначения стеклянный для измерения плотности жидкостей в пределах от 1,060 до 1,130 г/см<sup>3</sup>;

камера Горяева.

## 2. Лабораторная посуда:

стекла предметные;

стандартные центрифужные пробирки вместимостью 10 мл;

пробирки пластиковые типа «Эппендорф»;

колбы стеклянные лабораторные;

плоскодонные одноразовые полистирольные планшеты;

стеклянные или пластиковые чашки Петри, диаметр 9-14 см.

## 3. Материалы и реактивы:

градиент плотностью 1077 г/см<sup>3</sup>;

градиент плотностью 1119 г/см<sup>3</sup>;

гепарин, стерильный раствор для инъекций, 5 тыс. ЕД в 1 мл;

физиологический раствор;

раствор Хэнкса;

вода дистиллированная;

бульон Мюллера-Хинтона;

трипановый синий;

иммерсионное нелюминесцентное масло (с вязкостью при 200 °С около 437 mPs) для микроскопии.

#### 4. Антибиотики:

цефалоспорины (цефотаксим, цефазолин, цефалотин, цефепим);

фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин);

гликопептиды (ванкомицин);

глицилциклины (тигециклин);

оксазолидиноны (линезолид).

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

1. До назначения антибактериальной терапии произвести взятие исследуемого материала (гнойное отделяемое из очага воспаления), идентифицировать возбудителя, определить его чувствительность к антибиотикам и способность формировать биопленки. Выделить чистую культуру микроорганизма согласно инструкции по применению от 13.03.2010 № 075-0210 «Микробиологические методы исследования биологического материала», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь. В случае выделения ассоциации бактерий рекомендуется последующие этапы выполнять для каждого возбудителя отдельно.

2. До получения результатов бактериологического исследования необходимо выявить факт образования биопленки в очаге инфекции по клиническим признакам и назначить антибактериальную терапию, эффективную против биопленкообразующих штаммов. Клинические признаки заболеваний, вызванных штаммами патогенных микроорганизмов, продуцирующими биопленку, следующие:

обострение хронической инфекции, связанной с очагом актуальной инфекции (хронический остеомиелит, синусит, периодонтит, наличие «причинного» зуба);

наличие запаха из раны, например, тухлых яиц (сероводорода);

наличие признаков анаэробной инфекции (газообразование, характерный каловый запах, и др.);

изменение цвета перевязочного материала (например, зелёный цвет повязки указывает на наличие *P. aeruginosa*, которая с высокой вероятностью формирует биопленки).

В случае, если клинических признаков формирования биопленки не выявлено, пациенту назначают антибактериальную терапию антибиотиками 1 ряда (см. таблицу 1-4).

3. В случае подтверждения способности выделенных патогенных микроорганизмов формировать биопленку, необходимо определить минимальную подавляющую концентрацию антибиотиков микроорганизмов в составе биопленок в присутствии нейтрофилов крови:

3.1. сформировать биопленку в лунках полистиролового планшета;

3.2. приготовить растворы нижеследующих антибиотиков в 12 последовательных разведениях, включающих терапевтические дозы, в стерильном бульоне Мюллера-Хинтона: тигециклин, ципрофлоксацин, левофлоксацин в максимальной концентрации 0,64 г/мл;

3.3. выделение нейтрофилов:

для выделения нейтрофилов 5-6 мл венозной крови натошак поместить в пластиковые пробирки, содержащие гепарин в количестве 10-15 Ед на 1 мл крови;

инкубировать кровь при 37 °С в термостате в течение 30 минут под углом 45°, затем – при комнатной температуре в вертикальном положении 15 минут;

плазму крови с клеточными элементами внести на двойной градиент плотности стерильных растворов градиента. Плотность верхнего слоя градиента составляет 1,077 г/см<sup>3</sup>, нижнего – 1,119 г/см<sup>3</sup>. Объем градиента для каждого образца равняется 1 мл;

центрифугировать пробирки с градиентом и плазмой крови при 600-700 g в течение 20 минут, при этом на границе между градиентами появляется кольцо гранулоцитов с чистотой 98-100%;

кольцо нейтрофилов собрать, перенести в стерильные центрифужные пробирки;

клетки дважды отмыть от градиента раствором Хэнкса в объеме 2 мл в течение 7 мин при 200 g;

клетки однократно отмыть стерильным физиологическим раствором путем центрифугирования при 200 g в течение 5 мин;

приготовить взвесь нейтрофилов в концентрации  $5 \times 10^6$  клеток/мл с помощью стерильного бульона Мюллера-Хинтона;

3.4. в 12 лунок планшета с биопленкой внести по 100 мкл раствора антибиотика в концентрации от большей к меньшей и по 50 мкл нейтрофильной взвеси;

3.5. планшет инкубировать в термостате при температуре 37 °С в течение 24 ч;

3.6. оценить рост микроорганизмов в планшете по мутности раствора в лунках с помощью спектрофотометра, где показатели более 0,06 единиц оптической плотности при длине волны 620 нм будут означать рост бактерий в лунке и будут указывать на неэффективность

антибиотика в данной концентрации. Первая лунка, в которой роста нет, указывает на минимальную подавляющую концентрацию антибиотика в присутствии нейтрофилов крови;

4. Назначение этиотропной антибактериальной терапии пациентам с гнойными ранами производить на основании полученных результатов с учетом способности возбудителей формировать биоплёнки и их чувствительности к антибиотикам в присутствии нейтрофилов.

В случае, если был назначен антибиотик 1 ряда, и лабораторные методы не подтверждают способность возбудителя формировать биопленку, продолжать стартовую антибактериальную терапию.

В случае, если был назначен антибиотик 1 ряда, а лабораторные методы подтверждают способность возбудителя формировать биопленку, заменить его на антибиотик 2 ряда (см. таблицы 1-4):

Таблица 1 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с одонтогенными абсцессами челюстно-лицевой области

Микроорган-измы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда
<i>MSSA</i>	Цефалоспорины I, III поколения: цефалотин 1 г 3 раза в день в/м; цефотаксим 1 г 3 раза в день в/м; цефазолин 1 г 3 раза в день в/м Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в;	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в
<i>MRSA</i>	Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в; Линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в	Левифлоксацин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,1г 2 раза в день в/в; Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в

<i>Streptococcus spp.</i>	ампициллин 0,5 г 4 раза в день в/м; цефалотин 1 г 3 раза в день в/м; ампициллин 0,5 г 4 раза в день в/м; +амикацин 1 г 2 раза в сутки в/м; ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в; тейкопланин 0,2г 1 раз в сутки в/м	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в
состав микрофлоры неизвестен	цефазолин 1 г 3 раза в день в/м; ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в; тейкопланин 0,2 г 1 раз в сутки в/м	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в

Таблица 2 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда
<i>MSSA</i>	Цефалоспорины I, II, III поколения: цефалотин 1 г 3 раза в день в/м; цефотаксим 1 г 3 раза в день в/м; цефазолин 1 г 3 раза в день в/м Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в
<i>MRSA</i>	Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в; Линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в	Ципрофлоксацин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,2 г 2 раза в день в/в; Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в
<i>Streptococcus spp.</i>	Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в; тейкопланин 0,2 г 1 раз в сутки в/м	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в
состав микрофлоры неизвестен	Цефалоспорины I поколения + фторхинолоны, ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в + цефалоспорины	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в



Таблица 3 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда
<i>MSSA</i>	Цефалоспорины: цефалотин 1 г 3 раза в день в/м; цефотаксим 1 г 3 раза в день в/м; цефазолин 1 г 3 раза в день в/м; цефепим 1 г 2 раза в день в/в Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в; Ципрофлоксацин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,2 г 2 раза в сутки в/в
<i>MRSA</i>	Линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в	Ципрофлоксацин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,2 г 2 раза в сутки в/в; Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в
<i>Streptococcus spp.</i>	Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в
состав микрофлоры не известен	Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в

Таблица 4 – Схема эмпирической антибиотикотерапии пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти

Микроорганизмы	Антибиотики 1 ряда	Антибиотики 2 ряда
<i>MSSA</i>	Цефалоспорины: цефалотин 1 г 3 раза в день в/м; цефотаксим 1 г 3 раза в день в/м; цефазолин 1 г 3 раза в день в/м Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в; Ципрофлоксацин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,2 г 2 раза в сутки в/в
<i>MRSA</i>	Линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в	Ципрофлоксацин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,2 г 2 раза в сутки в/в; Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в
<i>Streptococcus spp.</i>	Линезолид 0,6 г 2 раза в сутки в/в; Цефазолин 1 г 3 раза в день в/м	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в
состав микрофлоры неизвестен	Ванкомицин 1 г 3 раза в день в/в; Цефалотин 1 г 3 раза в день в/м	Тигециклин в дозе, превышающей МПК в 2 раза, но не более 0,05 г 2 раза в сутки в/в

## **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОШИБОК И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

1. Обнаружение бактерий и биопленки в контрольных лунках свидетельствует о высокой вероятности контаминации материала на любом из лабораторных этапов (отбор, хранение, транспортировка, внесение в лунки планшета).

2. Несоблюдение асептических условий приведет к искажению результатов за счет контаминации образцов.

3. При назначении антибактериальных препаратов у пациентов могут проявиться симптомы нежелательных побочных явлений, характерных для применяемых антибактериальных препаратов.