

Результаты исследования чувствительности к ванкомицину метициллинорезистентных стафилококков в клинических отделениях крупного многопрофильного стационара и рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии вызванной ими инфекции

В. А. ВЕРИКОВСКИЙ, О. Е. МИНАКОВ, О. И. ДЕНИСОВА, Е. В. БОНДАРЕНКО

Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж

Results of Investigation of MRSA Susceptibility to Vancomycin in Clinical Units of Large Multifunctional Hospital and Recommendations on Optimization of Antibacterial Therapy of Staphylococcal Infection

V. A. VERIKOVSKY, O. E. MINAKOV, O. I. DENISOVA, E. V. BONDARENKO

Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh

Изучена частота выделения MRSA и MRSE в различных отделениях Воронежской областной больницы по данным локального микробиологического мониторинга за 2014 год. Максимальный удельный вес MRSA регистрировался в ОРИТ — от 38 до 75% штаммов. MRSE штаммы характеризовались более высоким уровнем метициллинорезистентности, преобладая в кардиохирургических отделениях (от 60 до 91% штаммов). Внедрение E-теста для определения чувствительности MRSA к ванкомицину позволяет оценить обоснованность применения различных антибиотиков с MRSA-активностью в стационаре, уменьшив риск неэффективной терапии.

Ключевые слова: MRSA, MRSE, микробиологический мониторинг, E-тест, ванкомицин.

The frequency of MRSA and MRSE isolates in various units of the Voronezh Regional Hospital was investigated by the results of the local microbiological monitoring for 2014. The maximum position of MRSA was recorded in the ICU (38 to 75% of the strains). The MRSA strains were characterized by higher methicillin resistance, mainly from the cardiosurgical units (60 to 91% of the isolates). The use of the E-test for MRSA susceptibility to vancomycin allowed to estimate the validity of the use of various antibiotics active against MRSA in the treatment of inpatients and to reduce the risk of ineffective therapy.

Key words: MRSA, MRSE, microbiological monitoring, E-test, vancomycin.

Стафилококки являются возбудителями большого числа гнойно-септических заболеваний различной степени тяжести. Они обладают природной чувствительностью к бета-лактамам, макролидам, рифампицину, ко-тримоксазолу, фузидину, фосфомицину, клиндамицину. Однако в настоящее время подавляющее большинство штаммов стафилококков продуцируют бета-лактамазы, опосредующие устойчивость к природным пенициллинам и аминопенициллинам [1].

Второй механизм резистентности к бета-лактамам связан с приобретением стафилококками дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ2а) с низкой аффинностью к антибиотикам этой группы. Лабораторным маркером данного ти-

па резистентности является резистентность к цефокситину/оксациллину. Исторически за такими бактериями закрепился термин «метициллинорезистентные стафилококки» (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA). Метициллинорезистентные стафилококки часто являются возбудителями госпитальной инфекции: инфекционного эндокардита, инфекции кожи и мягких тканей, вентилятор-ассоциированной пневмонии, катетер-ассоциированной инфекции кровотока, послеоперационного менингита, инфекций имплантированных устройств, шунтов, катетеров и других заболеваний и осложнений. В последние годы MRSA выделяют и при внебольничных инфекциях: тяжёлой деструктивной пневмонии, осложнённой инфекции кожи и мягких тканей и др. [1–5].

Воронежская областная клиническая больница № 1 (ОКБ № 1) является крупным учреждением здравоохранения, включающим многопрофиль-

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 394066 Воронеж, Московский пр., 151. Воронежская КБ № 1

Удельный вес метициллинорезистентных стафилококков в зависимости от профиля отделений ВОКБ № 1 (по данным за 2014 г.)

Отделение	MRSA, %	MRSE, %
ОРИТ № 4 (для больных нейрохирургического профиля)	—	78
ОРИТ 2-го корпуса (для больных урологического, травматологического, ортопедического, ожогового отделений)	38	—
ОРИТ № 2 (для больных гнойной хирургии, проктологии, пульмонологии, и др. с септическими осложнениями)	75	—
ОРИТ № 1 (для больных после «чистых» оперативных вмешательств)	—	91
Нейрососудистое отделение	22	50
Гематологическое	25	—
Отделение гнойной хирургии	20	—
Отделение торакальной хирургии	16	—
Отделение сосудистой хирургии	13	28
Отделение амбулаторно-поликлинической хирургии	3	15
Отделение нейрохирургии	8	—
ОРИТ № 7 (для больных кардиохирургического профиля)	50	—
Отделение кардиохирургии № 1	17	60
Отделение термической травмы	52	—
Отделение ортопедии	21	—

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

ный стационар на 1757 коек. В 2014 г. было пролечено 62461 больной, из них 54% составили больные хирургического профиля. С 2000 г. в больнице ведётся локальный микробиологический мониторинг, результаты которого учитываются при выборе эмпирической антибактериальной терапии, формировании заявок на закупку антибиотиков [6, 7]. Учитывая большую клиническую значимость MRSA-инфекций во всём мире и в каждом конкретном стационаре, необходимо оценивать локальные данные по распространённости данного типа резистентности среди стафилококков. В таблице отражена частота выделения метициллинорезистентных стафилококков в различных клинических отделениях ВОКБ № 1 по данным локального микробиологического мониторинга за 2014 г.

Максимальный удельный вес MRSA регистрировался в ОРИТ № 2 — 75% штаммов стафилококков, в ОРИТ № 7 — 50% штаммов, ОРИТ 2-го корпуса — 38% штаммов. Частота выделения эпидермального стафилококка в условиях стационара характеризовалась значительно более высоким уровнем метициллинорезистентности (MRSE), который достигал в некоторых отделениях, таких как кардиохирургия № 1 и ОРИТ № 1, от 60 до 91% штаммов. Чаще всего эпидермальный стафилококк не является возбудителем инфекции, а лишь контаминирует биоматериал. Но его выделение у иммунокомпрометированных больных может иметь клиническое значение и требовать назначения соответствующей антибактериальной терапии.

При данном типе резистентности неэффективны все бета-лактамы антибиотики: пенициллины, цефалоспорины I—IV поколений, ингибиторзащищённые пенициллины и цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Отмечается сочетанная резистентность метициллинорезистентных стафилококков к макролидам, тетрациклам,

фторхинолонам, линкозамидам, рифампицину, что затрудняет выбор адекватной антибактериальной терапии.

Препаратами выбора при инфекции, вызванной метициллинорезистентными стафилококками, являются: ванкомицин, линезолид, цефтаролин, даптомицин, тигециклин. Данные антибиотики наиболее активны в отношении MRSA, имеют разную структуру, механизмы действия, разные клинические показания и ограничения в зависимости от локализации и степени тяжести инфекции. Антибиотики других групп (фторхинолоны, фосфомицин, фузидин, рифампицин, макролиды) рекомендуется назначать лишь при подтверждённой чувствительности возбудителя [1, 4, 8]. В настоящее время показание «лечение стафилококковой инфекции» исключено из инструкции по применению фторхинолона левофлоксацина.

Многие годы основным препаратом выбора при MRSA-инфекции являлся ванкомицин. В настоящее время в стационарах выделяются штаммы со сниженной чувствительностью к ванкомицину, его минимальная подавляющая концентрация (МПК) для них составляет более 0,5 мг/л. Повышение МПК ведёт к неудачам в лечении ванкомицином тяжёлых инфекций, вызванных метициллинорезистентными стафилококками.

Для определения чувствительности стафилококков к ванкомицину во многих микробиологических лабораториях до сих пор рутинно применяется диско-диффузионный метод, несмотря на то что в Российских национальных и Европейских документах для этой цели рекомендуется использовать только метод серийных разведений в бульоне [9—16]. Определение МПК ванкомицина возможно также с использованием E-теста.

В апреле-мае 2015 г. микробиологической лабораторией ВОКБ № 1 было проведено исследование чувствительности клинических штаммов метицил-

линорезистентных стафилококков с помощью «Е-теста». Было исследовано 80 штаммов MRSA, выделенных из клинического биоматериала больных отделения гнойной хирургии, отделения термической травмы и травматологического отделения. Все штаммы были определены диско-диффузионным методом как «чувствительные» к ванкомицину. Однако из них только 15% имели МПК менее 0,5 мг/л. МПК ванкомицина превышало 1 мг/л более чем в 28% случаев, в 2,5% случаев она составила 3,0 мг/л, а в 1,25% случаев — 5 мг/л. Наиболее высокие показатели МПК ванкомицина определялись среди стафилококков, выделенных из биоматериала больных с термической травмой.

Проведённое исследование ещё раз подтвердило неприемлемость диско-диффузионного метода для оценки чувствительности стафилококков к ванкомицину. Согласно полученным данным риск неудачной антибактериальной терапии MRSA-инфекции при применении ванкомицина был вероятен более чем в 67% случаев.

Полученные данные полностью совпадают с результатами многоцентрового исследования CERBERUS (2012 г.), в котором исследовались метциллинорезистентные стафилококки из крупных стационаров 36 городов России. Они подтверждают необходимость пересмотра тактики антибактериальной терапии и ассортимента закупаемых антибиотиков, а также дифференцированного подхода к выбору антибиотика в конкретных клинических ситуациях.

Российскими национальными рекомендациями «Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России» 2012 г. при выделении штаммов MRSA с МПК более 0,5 мг/л для антибактериальной терапии тяжёлой инфекции рекомендуется использовать более высокие дозы ванкомицина — 3—4 г/сут. Для лечения инфекций, вызванных штаммами с МПК 2,0 мг/л и более рекомендуется использовать антибиотики, альтернативные ванкомицину. Увеличение суточной дозы ванкомицина может серьёзно повысить частоту осложнений, связанных с токсичностью препарата (преимущественно нефротоксичностью). При высоком риске осложнений препаратами выбора в зависимости от клинической ситуации могут быть: цефтаролин (Зинфоро), даптомицин (Кубицин), линезолид (Зивокс) и тигецилин (Тигацил). Все перечисленные антибиотики показаны для лечения инфекции кожи и мягких тканей [2, 5, 17—24]. При наличии бактериемии предпочтение должно отдаваться антибиотикам с бактерицидным действием: цефтаролину, даптомицину. Однако необходимо учитывать, что суточные дозы указанных препаратов при

бактериемии должны быть выше, чем при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей [20, 23].

Имеются некоторые различия в режиме дозирования цефтаролина и даптомицина в зависимости от показаний. Оптимальный режим дозирования даптомицина при стафилококковой инфекции кожи и мягких тканей — 4 мг/кг 1 раз в сутки. При стафилококковой бактериемии и правостороннем инфекционном эндокардите требуется более высокая суточная доза даптомицина — 6 мг/кг 1 раз в сутки. Цефтаролин назначается при инфекции кожи и мягких тканей по 0,6 г 2 раза в сутки. Концентрация препарата в крови при данном режиме дозирования у больных с инфекцией кровотока, бактериемией недостаточна и возможна неэффективность терапии. В настоящее время ожидается внесение дополнения в инструкцию по применению цефтаролина при бактериемии, так как доказана его эффективность в дозе 1,8 г/сут (по 0,6 г каждые 8 ч). Линезолид и тигецилин являются бактериостатиками, что ограничивает их применение при бактериемии [19].

Показаниями к применению цефтаролина и тигецилина является внебольничная пневмония [2]. Имеются экспериментальные данные по успешному использованию цефтаролина и при вентилятор-ассоциированной пневмонии, возбудителем которой зачастую является MRSA [20]. Даптомицин при пневмониях не применяется в силу особенностей фармакокинетики и воздействия на сурфактант [23]. Линезолид показан при пневмониях, в том числе госпитальных. Данный антибиотик стал практически единственным препаратом выбора с MRSA-активностью для антибактериальной терапии поздних вентилятор-ассоциированных пневмоний в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В ближайшее время должны появиться новые антибиотики с действием против MRSA из группы гликопептидов (телаванцин) и др. [17, 18].

Заключение

Проблема антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-септических заболеваний имеет глобальное значение, о чем свидетельствуют результаты наблюдений различного уровня (национальных, региональных). Для осознания масштабов распространённости резистентных штаммов возбудителей необходимо внедрять современные методики детекции антибиотикорезистентности, что позволит получать достоверные локальные данные микробиологического мониторинга. Внедрение Е-теста для определения чувствительности MRSA к ванкомицину позволяет оценить обоснованность применения различных антибиотиков с MRSA-активностью в стационаре, уменьшив риск неэффективной антибактериальной терапии, в том числе эмпирической.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. Смоленск: 2007; 464. /

Belousov Ju.B., Strachunskij L.S., Kozlov S.N. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj terapii. Smolensk: 2007; 464. [in Russian]

2. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Академик РАМН, Чучалин А.Г.,

- проф. Синопальников А.И., проф. Козлов Р.С. и соавт. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антибактериальной химиотерапии (МАКМАХ). М.: 2014; 106. / Vneboľnichnaja pnevmonija u vzroslyh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lečeniju i profilaktike. Akademik RAMN, Chuchalin A.G., prof. Sinopal'nikov A.I., prof. Kozlov R.S. i soavt. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. Mezhregional'naja asociacija po klinicheskoj mikrobiologii i antibakterial'noj himioterapii (MAKMAH). M.: 2014; 106. [in Russian]
3. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). НИИ антимикробной химиотерапии. Смоленск: 2009. / Nauchnyj otchet o rezul'tatah issledovanija antibiotikorezistentnosti bakterial'nyh vozбудitelej nozokomial'nyh infekcij v otdelenijah s intensivnym ispol'zovanijem antibiotikov v stacionarah Rossii (ReVANSh). NII antimirkrobnoj himioterapii. Smolensk: 2009. [in Russian]
 4. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, С.Я.Яковлева. М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012; 92. / Strategija i taktika primeneniya antimirkrobnyh sredstv v lečebnyh uchrezhdenijah Rossii: Rossijskie nacional'nye rekomendacii / Pod red. V.S.Savel'eva, B.R.Gel'fanda, S.Ja.Jakovleva. M.: ООО «Kompanija BORGES», 2012; 92. [in Russian]
 5. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева. Российское общество хирургов. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антибактериальной химиотерапии. Ассоциация флегмологов России. 2009; 89. / Hirurgicheskie infekcii kozhi i mjagkih tkanej. Rossijskie nacional'nye rekomendacii / Pod red V.S. Savel'eva. Rossijskoe obshhestvo hirurgov. Rossijskaja asociacija specialistov po hirurgicheskim infekcijam. Al'jans kliničeskikh himioterapevtov i mikrobiologov. Mezhregional'naja asociacija po klinicheskoj mikrobiologii i antibakterial'noj himioterapii. Asociacija flebologov Rossii. 2009; 89. [in Russian]
 6. Денисова О.И., Клименко Г.Я. Организация контроля и лечения госпитальной инфекции в региональном многопрофильном стационаре с позиций доказательной медицины. Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья РАМН, Материалы научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного здоровья». М.: 2005; 3: 54—58. / Denisova O.I., Klimenko G.Ja. Organizacija kontrolja i lečenija hospital'noj infekcii v regional'nom mnogoprofil'nom stacionare s pozicij dokazatel'noj mediciny. Bjułleten' Nacional'nogo NII obshhestvennogo zdorov'ja RAMN, Materialy nauchno-praktičeskoj konferencii «Rol' zdavoohranenija v ohrane obshhestvennogo zdorov'ja». M.: 2005; 3: 54—58. [in Russian]
 7. Организация контроля антибиотикорезистентности возбудителей госпитальной инфекции как существенного фактора повышения летальности в многопрофильном стационаре. Денисова О.И., Клименко Г.Я. Сб. научных трудов Всероссийской научно-практической конференции «Преждевременная и предотвратимая смертность в России — критерии потери здоровья населения». М.: РИО ЦНИИО-ИЗ; 2006: 183—188. / Organizacija kontrolja antibiotikorezistentnosti vozбудitelej hospital'noj infekcii kak sushhestvennogo faktora povysnenija letal'nosti v mnogoprofil'nom stacionare. Denisova O.I., Klimenko G.Ja. Sb. nauchnyh trudov Vserossijskoj nauchno-praktičeskoj konferencii «Prezhdevremennaja i predotvratimaja smertnost' v Rossii — kriterii poteri zdorov'ja naselenija». M.: RIO CNIIOIZ; 2006: 183—188. [in Russian]
 8. Рациональная антимикробная фармакотерапия: рук. для практикующих врачей / Под ред. В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др. М.: Литтерра, 2003; 1008. / Racional'naja antimirkrobnaja farmakoterapija: ruk. dlja praktikujushchih vrachej / Pod red. V.P. Jakovlev, S.V. Jakovlev i dr. M.: Litterra, 2003; 1008. [in Russian]
 9. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. / МУК 4.2.1890-04. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'ny'm preparatam. Metodicheskie ukazanija. [in Russian]
 10. Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни. / Nacional'nyj Standart GOST R ISO 20776-1-2010 Klinicheskie laboratornye issledovanija i diagnosticheskie test-sistemy *in vitro*. Issledovanie chuvstvitel'nosti infekcionnyh agentov i ocenka funkcional'nyh harakteristik izdelij dlja issledovanija chuvstvitel'nosti k antimirkrobnym sredstvam. Čast' 1. Referentnyj metod laboratornogo issledovanija aktivnosti antimirkrobnyh agentov protiv bystrorastušchih ajerobnyh bakterij, vyzvajushchih infekcionnye bolezni. [in Russian]
 11. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Клинические рекомендации / Под ред Р.С. Козлов, М.В. Сухорукова и соавт. 2014; 154. / Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'ny'm preparatam. Klinicheskie rekomendacii / Pod red R.S. Kozlov, M.V. Suhorukova i soavt. 2014; 154. [in Russian]
 12. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical, M., and Infectious, D. Terminology Relating to Methods for the Determination of Susceptibility of Bacteria to Antimicrobial Agents. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 503—508.
 13. Turnidge J., Kahlmeter G., Kronvall G. Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 418—425.
 14. www.eucast.org
 15. ISO 20776-1: 2006 Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems — Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices — Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
 16. CLSI, M100-S24. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
 17. Дехнич А.В., Зубарева Н.А., Козлов Р.С., Попов Д.А., Романов А.В., Руднов В.А. Телаванцин — новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах. Клинический журнал антимикробной химиотерапии 2015; 17: 2: 127—145. / Dehnič A.V., Zubareva N.A., Kozlov R.S., Popov D.A., Romanov A.V., Rudnov V.A. Telavancin - novyj preparat, aktivnyj protiv polirezistentnyh grampoložitel'nyh vozбудitelej. Klinicheskie i mikrobiologičeskie aspekty v voprosah i otvetah. Kliničeskij žurnal antimirkrobnoj himioterapii 2015; 17: 2: 127—145. [in Russian]
 18. Рубинштейн Э., Лажани Т. и соавт., иссл. Группа ATTAİN. Телаванцин в сравнении с ванкомицином у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной грамположительными возбудителями. Clin Infect Dis 2011; 52: 1: 31—40. / Rubinshtejn E., Lajani T. i soavt., issl. Gruppy ATTAİN. Telavancin v sravnenii s vankomicinom u pacientov s nozokomial'noj pnevmoniej, vyzvannoj grampoložitel'ny'mi vozбудiteljami. Clin Infect Dis 2011; 52: 1: 31—40. [in Russian]
 19. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. Клинический журнал антимикробной химиотерапии 2010; 12: 2: 127—145. / Andreeva I.V., Stecjuk O.U., Kozlov R.S. Tigeciklin: perspektivy primeneniya v klinicheskoj praktike. Kliničeskij žurnal antimirkrobnoj himioterapii 2010; 12: 2: 127—145. [in Russian]
 20. Ортенберг Э.А. Цефтаролин: накануне использования в России. Клинический журнал антимикробной химиотерапии 2013; 15: 3: 212—218. / Ortenberg E.A. Ceftarolin: nakanune ispol'zovanija v Rossii. Kliničeskij žurnal antimirkrobnoj himioterapii 2013; 15: 3: 212—218. [in Russian]
 21. Corey R.G. et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. Clin Infect Dis 2010; 51: 6: 641—650.
 22. Corrado M. L. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: Phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother November 2010; 65: 67—71.
 23. Raybak M. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. Clin Microbiol Infect 2006; 12: S1: 24—32.
 24. Saravolatz L., Pawlak J., Johnson L. *In vitro* activity of ceftaroline against community-associated methicillin resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3027—3030.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вериковский В. А. — ГБУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» Зам. гл. врача по медицинской части

Минаков О. Е. — ГБУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» Зам. гл. врача по хирургии

Денисова О. И. — ГБУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» зав. отделением клинической фармакологии, к. м. н.

Бондаренко Е. В. — ГБУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» зав. бактериологической лабораторией