

Дьяченко С.В., Слободенюк Е.В., Ушаков В.А. Современные подходы к терапии распространенных инфекционных заболеваний на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Учебное пособие. Изд. центр ГОУ ВПО ДВГМУ, 2010. 151 с.

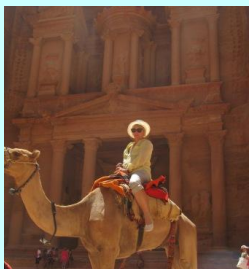
Дьяченко С.В., Слободенюк Е.В., Ушаков В.А. Современные подходы к терапии распространенных инфекционных заболеваний на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Учебное пособие. Изд. центр ГОУ ВПО ДВГМУ, 2010. 151 с.



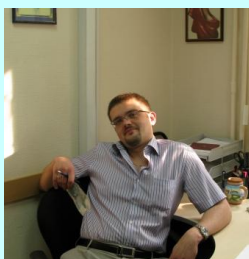
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ГБОУ ВПО ДВГМУ
Минздравсоцразвития России)



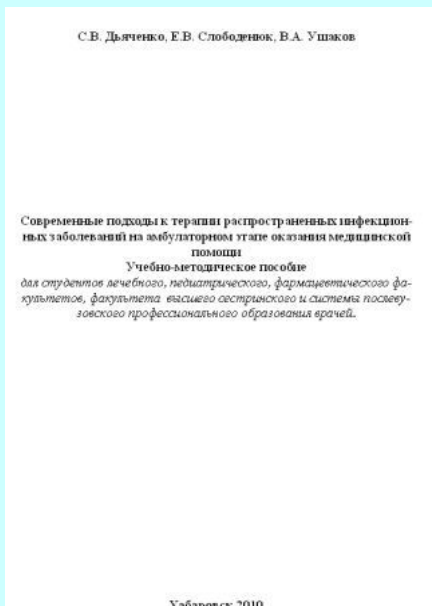
Дьяченко С.В.
д.м.н., доцент
кафедры
фармакологии и
клинической
фармакологии
ДВГМУ.



Слободенюк Е.В.
д.б.н., доцент, зав.
кафедрой
фармакологии и
клинической
фармакологии
ДВГМУ.



Ушаков В.А.
ассистент кафедры
фармакологии и
клинической
фармакологии
ДВГМУ.



Представленное пособие «Современные подходы к терапии распространенных инфекционных заболеваний на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи» систематизирует современные знания по ведению пациентов с инфекционной патологией требующих назначения антиинфекционных препаратов в виде алгоритмов.

Пособие рекомендовано для студентов медицинских ВУЗов (лечебного, педиатрического, фармацевтического и высшего сестринского факультетов) и системы послевузовского профессионального образования врачей

Адрес: 680000. г.Хабаровск. ул.
Муравьева-Амурского 35. ГБОУ
ВПО ДВГМУ. Кафедра
фармакологии и клинической
фармакологии.

УДК 616.9-08-69.57 (075.8)
ББК 51.901.1:53.5 я73
Д 937

Электронная почта: strepto@rambler.ru
Книга выставлена на сайте
www.farma5.ru

Список сокращений

Общие сокращения:

АМП-антимикробный препарат
БЛРС - b-лактамазы расширенного спектра
ВДП - верхние дыхательные пути
в/в - внутривенно
в/м - внутримышечно
вн - внутрь
г - граммы
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
ЖВП- желчевыводящие пути
ЖКТ- желудочно-кишечный тракт
ЕД - единица действия
ЛС - лекарственное средство
ЛПУ- лечебно-профилактическое учреждение
МВП - мочевыводящие пути
МЕ - международная единица
мес - месяцы
мин - минуты
НДП - нижние дыхательные пути
нед - недели
ОРВИ – Острые респираторные вирусные инфекции
ЦНС - центральная нервная система
ч - часы
T1/2 - период полувыведения

Микроорганизмы:

БГСА - b-гемолитический стрептококк группы А (S.pyogenes)
A.actinomycetemcomitans - Actinobacillus actinomycetemcomitans
B.fragilis - Bacteroides fragilis
B.pertussis - Bordetella pertussis
C.albicans - Candida albicans
C.difficile - Clostridium difficile
C.glabrata - Candida glabrata
C.jejuni - Campylobacter jejuni
C.krusei - Candida krusei
C.perfringens - Clostridium perfringens
C.pneumoniae - Chlamydia pneumoniae
C.trachomatis - Chlamydia trachomatis
C.tropicalis - Candida tropicalis
E.coli - Escherichia coli
E.floccosum - Epidermophyton floccosum
G.vaginalis - Gardnerella vaginalis
H.influenzae - Haemophilus influenzae
H.pylori - Helicobacter pylori
H.simplex - Herpes simplex
H.zoster - Herpes zoster
K.pneumoniae - Klebsiella pneumoniae
L.pneumophila - Legionella pneumophila
M.avium - Mycobacterium avium
M.canis - Microsporum canis
M.catarrhalis - Moraxella catarrhalis
M.tuberculosis - Mycobacterium tuberculosis
MRSA - метициллинорезистентный S.aureus
N.gonorrhoeae - Neisseria gonorrhoeae
N.meningitidis - Neisseria meningitidis
P.aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa
P.carinii - Pneumocystis carinii
P.mirabilis - Proteus mirabilis
P.niger - Peptococcus niger
PRSA - пенициллинорезистентный S.aureus
S.aureus - Staphylococcus aureus
S.epidermidis - Staphylococcus epidermidis
S.haemolyticus - Staphylococcus haemolyticus
S.pneumoniae - Streptococcus pneumoniae
S.pyogenes - Streptococcus pyogenes
S.typhi - Salmonella typhi
T.gondii - Toxoplasma gondii
T.pallidum - Treponema pallidum
U.urealyticum - Ureaplasma urealyticum

Содержание

Введение

- Глава 1. Современные подходы к терапии распространенных инфекционных заболеваний дыхательных путей.
 - 1.1 Острый тонзиллофарингит.
 - 1.2 Острый средний отит.
 - 1.3 Синусит
 - 1.4 Обострение хронической обструктивной болезни легких.
 - 1.5 Пневмония
- Глава 2. Лечение инфекционных заболеваний кишечника.
- Глава 3. Лечение инфекции мочевыводящих путей.
- Глава 4. Лечение хламидийной инфекции
- Глава 5. Профилактика инфекций после «неизвестного» сексуального контакта или изнасилования.
- Глава 6. Антибактериальная терапия раневой инфекции при укусах млекопитающих.
- Глава 7. Лечение герпетической инфекции.
- Глава 8. Лечение кандидозных инфекций.
- Глава 9. Профилактическое применение АМП.

Тестовые задания

Список литературы

Введение

Неуклонный рост расходов на оказание медицинской помощи практически во всех странах мира в последние десятилетия вызвал необходимость не только ее оценки с точки зрения действенности и безопасности для пациента, но и анализа ее эффективности. Одно из первых мест, в структуре ресурсопотребления в отрасли здравоохранения занимает антибактериальная терапия при распространенных заболеваниях. Доля антимикробных препаратов (АМП) составляет 3-25% в структуре всех выписываемых лекарств и 6-12% от объема аптечных продаж.

Указанная группа препаратов широко используется как в амбулаторной практике, так и в госпитальном звене. С учетом того, что наибольшее число пациентов обращается в ЛПУ первичного уровня с различными заболеваниями инфекционного происхождения, уровень потребления АМП на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи остается значительным. Дальневосточный регион характеризуется высокими показателями самолечения среди населения, учитывая низкий уровень знания населения о АМП, выбор антибиотиков довольно часто производится неадекватно. В то же время в практической деятельности большинство врачей часто опираются не на данные доказательной медицины, а на клинический опыт и на источники информации об эффективности и безопасности ЛС, представленные рекламными проспектами фирм, в этой связи отмечается высокий удельный вес не рационального выбора АМП для стартовой

терапии.

В этой связи в условиях продолжающегося процесса бесконтрольного и нерационального применения антибактериальных препаратов в отрасли здравоохранения требуется систематизация знаний по вопросам рационального использования АМП. Параллельно следует продолжать изучение региональных и популяционных особенностей причинно-следственных связей формирования ятрогении, резистентности возбудителей инфекций, что вместе с общепризнанными подходами позволит заполнить информационный вакуум по организации антибактериальной терапии в конкретных условиях Дальневосточного региона.

Исходя из выше изложенного, основной целью данного учебного пособия является систематизация знаний и подходов проведения эмпирической антимикробной терапии распространенных инфекционных заболеваний на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

В пособии представлен в виде алгоритмов обобщенный материал по проведению эмпирической антимикробной терапии с учетом собственных практических исследований авторов.

Глава 1.

Современные подходы к терапии распространенных инфекционных заболеваний

1.1 Острый тонзиллофарингит.

Терминология.

В соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра выделяют "Стрептококковый фарингит" (002.0) и "Стрептококковый тонзиллит" (J03.0). В зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины "тонзиллофарингит" и "фарингит".

Этиология.

Среди бактериальных возбудителей острого тонзиллита и фарингита наибольшее значение имеет БГСА (бета-гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА)).

Гораздо реже острый тонзиллит вызывают стрептококки группы С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheria* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского-Плаута-Венсана), крайне редко - микоплазмы и хламидии. Причиной острого вирусного фарингита и тонзиллита могут быть аденовирусы, риновирус, коронавирус, вирусы гриппа и парагриппа, вирус Эпштейн-Барра, вирус Коксаки А и др.

Эпидемиология.

БГСА передается воздушно-капельным путем. Источниками инфекции являются больные и, реже, бессимптомные носители. Вероятность заражения увеличивается при высокой степени обсемененности и тесном контакте. Стрептококковый тонзиллит возникает чаще у детей в возрасте 5-15 лет, наибольшая заболеваемость отмечается в

зимне-весенний период. Вирусные фарингиты возникают преимущественно в зимние месяцы.

Чувствительность БГСА.

БГСА отличается высокой чувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином. β -лактамы остаются единственным классом антибиотиков, к которым у БГСА не развилась резистентность. Основной проблемой является резистентность к макролидам, которая в России составляет 13-17%, при этом распространение получил М-фенотип резистентности, характеризующийся устойчивостью к макролидам и чувствительностью к линкосамидам (линкомицину и клиндамицину). Резистентность к тетрациклинам и сульфаниламидам в России превышает 60%. Кроме того, тетрациклины, сульфаниламиды, ко-тримоксазол не обеспечивают эрадикации БГСА и поэтому их не следует применять для лечения острых стрептококковых тонзиллитов, вызванных даже чувствительными к ним *in vitro* штаммами.

В Хабаровском крае был проведен анализ 374 мазков из зева на флору и чувствительность к антимикробным препаратам от больных острым тонзиллитом в амбулаторно-поликлинических условиях. Микрофлора выделена у 166 (44,4±2,6 %) из 374 пациентов. Отрицательный результат отмечен у 208 (55,6±2,6 %) больных. Высокий удельный вес отрицательных результатов микробиологического исследования объясняется ролью вирусных агентов в этиологии острых тонзиллофарингитов.

Всего было идентифицировано 166 штаммов бактерий. Наиболее частым возбудителем являлся *Str. pyogenes* на долю которого приходилось n=88 (53±3,9 %) (рис 1.1).

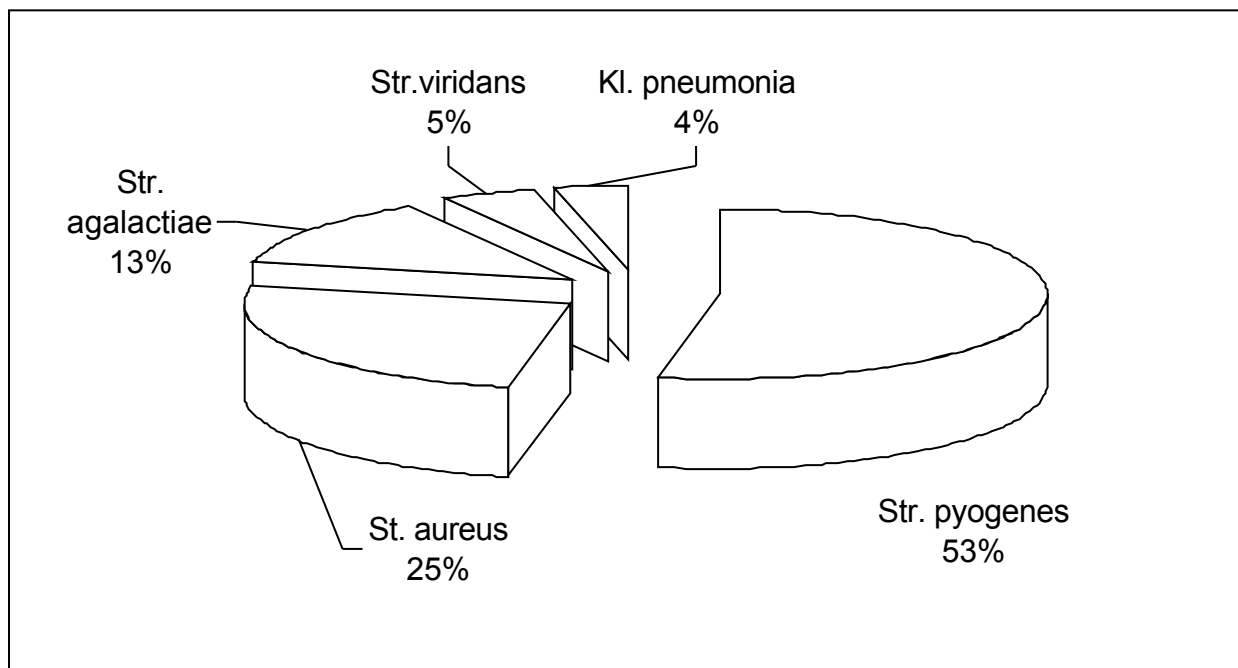


Рис. 1.1 Этиологическая структура возбудителей вызывающих острый тонзиллофарингит в Хабаровском крае.

Гораздо реже острый тонзиллофарингит вызывает штаммами *St. aureus* n=42

($25,3 \pm 3,4$ %) и *Str. agalactiae* $n=22$ ($13,3 \pm 2,6$ %).

Полученные данные о этиологической структуре основных возбудителей острого тонзиллофарингита практически соответствуют центральным регионам РФ, где также основным возбудителем являлся *Str. pyogenes*.

На сегодняшний день *Str. pyogenes* демонстрирует полное отсутствие резистентности к β -лактамам антибиотикам. В то же время отмечаются высокие уровни резистентности к тетрациклину $22,2 \pm 4,2$ %, эритромицину $21,9 \pm 4,6$ %.

Данная проблема является актуальной во многих регионах, где уровень резистентности к макролидным препаратам превышает 30%. Почти в 90% случаев резистентность к макролидам обуславливается метилированием рибосом и эффлюксом антибиотика из клетки.

В то же время в Дальневосточном регионе по сравнению с РФ, отмечено достоверно более низкие уровни резистентности к тетрациклину $22,2 \pm 4,2$ % и 46,6% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1.2).

Цели антибиотикотерапии.

Целью антибактериальной терапии острого стрептококкового тонзиллита является эрадикация БГСА в ротоглотке, что ведет не только к ликвидации симптомов инфекции, но и предупреждает развитие ранних и поздних осложнений.

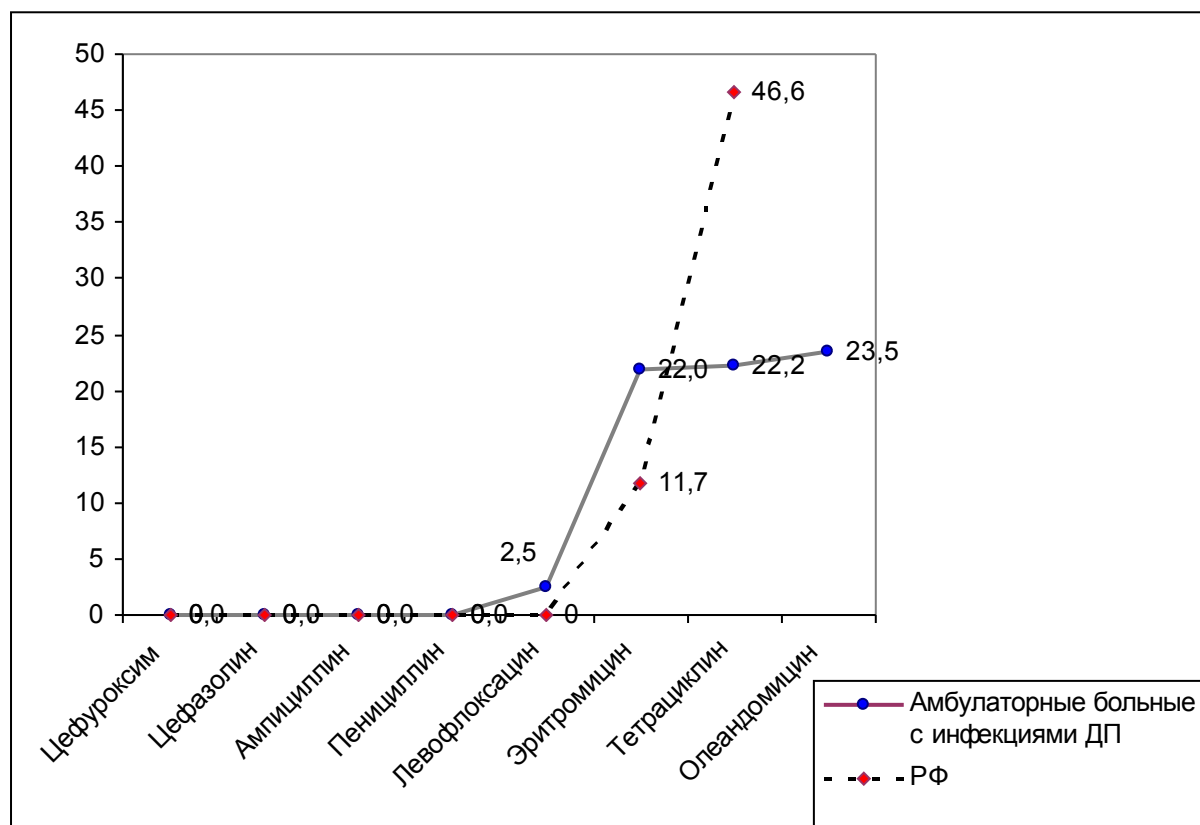


Рис 1.2 Резистентность *Str. pyogenes* ($n=88$) к антимикробным препаратам в Хабаровском крае

Показания для назначения антибактериальной терапии.

Антибактериальная терапия оправдана только при известной или

предполагаемой стрептококковой этиологии острого тонзиллита. Антибактериальная терапия может быть начата до получения результатов бактериологического исследования при наличии эпидемиологических и клинических данных, указывающих на стрептококковую этиологию острого тонзиллита.

На основании вышеизложенного, а также учитывая, что ни один клинический симптом не может являться абсолютным в выявлении стрептококкового тонзиллофарингита и диагностическая значимость различных симптомов неодинакова, прогрессивным шагом явилась формализация симптомов с их сведением в клинические шкалы, что позволяет определять риск стрептококковой инфекции и сократить необоснованное назначение антимикробных препаратов.

Предпринималось несколько исследований с целью разработать шкалу, позволяющую по клиническим данным заподозрить стрептококковой тонзиллофарингит. В 1975 г. В. Т. Walsh и соавт. предложили первую шкалу для оценки фарингита у взрослых, а в 1977 г. В.В. Breese (Бриз) разработал шкалу для детей. Позже, в 1981 г., R.M. Center (Сентор) и соавт. предложили более простую шкалу для взрослых с жалобой на боль в горле. Существенным недостатком шкалы Сентора является ее применимость только для взрослых (таб. 1.1, 1.2).

Таблица 1.1

Шкала Сентора

Критерий	Оценка
Температура тела >38 °С	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1

Таблица 1.2

Интерпретация Шкалы Сентора

Количество баллов	Вероятность выделения БГСА при культуральном исследовании
0	2,5
1	6-6,9
2	14,1-16,6
3	30,1-34,1
4	55,7

В 1998 г. W.J. McIsaac (МакАйзек) с коллегами модифицировали шкалу Сентора, сделав ее пригодной для применения у пациентов любого возраста с жалобой на боль в горле (таб. 1.3).

Таблица 1.3

Шкала МакАйзека

Критерий	Оценка
----------	--------

Температура тела >38 °С	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
<i>Возраст, лет</i>	
3-14	1
15-44	0
45 и более	-1

Шкала МакАйзека, в основе которой лежит шкала Сентора, кроме описанных четырех признаков, применима для пациентов любого возраста. Влияние возраста связано с тем, что дети более подвержены стрептококковой инфекции, поэтому детский возраст считается фактором, повышающим вероятность стрептококковой этиологии фарингита, а возраст старше 45, напротив, снижает вероятность выделения данного возбудителя. В связи с этим наиболее удобна клиническая шкала МакАйзека.

В результате оценки состояния пациента по шкале МакАйзека врач узнает вероятность выделения стрептококка при культуральном исследовании мазка из ротоглотки. Чем выше суммарная оценка, тем больше вероятность выделения БГСА, таким образом антибактериальная терапия шкале МакАйзека проводится при оценке 3-4 баллов (таб. 1.4).

Таблица 1.4

Интерпретация Шкалы МакАйзека

Количество баллов	Риск БГСА инфекции, %	Тактика
0 - 1	5-10	Нет необходимости в дальнейшем обследовании и лечении
2 - 3	28-35	Бактериологическое исследование мазка, АМТ при положительном результате
>4	51-53	Эмпирическое лечение (при высокой лихорадке, плохом общем состоянии и недавнем начале) или микробиологическая диагностика

Внедрение клинической шкалы в повседневную практику диагностики и лечения фарингита у детей и взрослых, привело снижению на 64% частоты необоснованного их назначения.

Выбор антибиотиков.

Учитывая высокую чувствительность БГСА к β -лактамам, препаратом I ряда (выбора) для лечения острого стрептококкового тонзиллита является пенициллин (феноксиметилпенициллин). Реже применяют оральные цефалоспорины. У пациентов с аллергией на β -лактамы следует применять макролиды или линкосамиды (таб. 1.5,

рис. 1.3).

При проведении антибактериальной терапии острого стрептококкового тонзиллита необходимо иметь в виду следующие факторы:

- для эрадикации БГСА необходим 10-дневный курс антибактериальной терапии (исключение - азитромицин, который применяется в течение 5 дней);
- раннее назначение антибиотиков значительно уменьшает длительность и тяжесть симптомов заболевания;
- повторное микробиологическое исследование по окончании терапии показано детям с ревматической лихорадкой в анамнезе, при наличии стрептококкового тонзиллита в организованных коллективах, а также при высокой заболеваемости ревматической лихорадкой и данном регионе.

Неэффективность терапии острого стрептококкового тонзиллита.

Под неэффективностью понимают

- ✓ сохранение клинической симптоматики заболевания более 72 ч после начала антибактериальной терапии,
- ✓ выделение БГСА по окончании курса лечения антибиотиками. Неудачи наиболее часто отмечаются у детей, получавших феноксиметилпенициллин, что может быть обусловлено недостаточной комплаентностью пациента в соблюдении предписанной схемы терапии (преждевременное прекращение приема препарата, уменьшение суточной дозы и т.п.); в подобных ситуациях показано однократное введение бензатин бензилпенициллина.
- ✓ наличием в ротоглотке ко-патогенов, вырабатывающих β -лактамазы, например при обострении хронического тонзиллита; в таких случаях рекомендуется курс лечения амоксициллином/клавуланатом или другими препаратами. При ликвидации клинической симптоматики острого тонзиллита и сохраняющемся выделении БГСА повторные курсы антибиотикотерапии целесообразны только при наличии ревматической лихорадки в анамнезе у пациента или членов его семьи.

Таблица 1.5

Дозы и режим введения антибиотиков при остром стрептококковом тонзиллите у де

Антибиотик	Суточная доза	Связь с приемом пищи	Длительность лечения (дней)
Пенициллины			
Феноксиметилпенициллин ¹	0,375 г в 2 приема (<25 кг); 750 мг в 2 приема (>25 кг)	за 1 час до еды	10
Бензатин бензилпенициллин ²	600 тыс. ЕД в/м (<25 кг) 1,2 млн. ЕД в/м (>25кг);		однократ
Амоксициллин	0,375 г в 3 приема (<25 кг) 750 мг в 3 приема (>25 кг)	независимо	10
Цефалоспорины			
Цефадроксил	30 мг/кг в 1 прием	независимо	10

При непереносимости бета-лактамов

Макролиды			
Эритромицин ³	40 мг/ кг в 3 приема	за 1 час до еды	10
Азитромицин	12 мг/кг в 1 прием	за 1 час до еды	5
Кларитромицин	15 мг/кг в 2 приема	независимо	10
Мидекамицин	50 мг/кг в 2 приема	до еды	10
Рокситромицин	5 мг/кг в 2 приема	за 15 мин до еды	10
Спирамицин	3 млн ЕД в 2 приема	независимо	10
При непереносимости макролидов и бета-лактамов			
Линкосамиды			
Линкомицин	30 мг/кг в 3 приема	за 1-2 ч до еды	10
Клиндамицин	20 мг/кг в 3 приема	запивать большим количеством воды	10

Примечания:

1. Рекомендуется преимущественно для лечения детей, так как выпускается в виде суспензии.
- 2 Целесообразно назначать при:
 - а) сомнительной комплаентности (исполнительности) пациента в отношении перорального приема антибиотиков;
 - б) наличии ревматической лихорадки в анамнезе у ребенка или ближайших родственников;
 - в) неблагоприятных социально-бытовых условиях;
 - г) вспышках стрептококковой инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, училищах и т.п.
3. Для эритромицина характерно наиболее частое, по сравнению с другими макролидами, развитие НПР, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ошибки при терапии острого стрептококкового тонзиллита.

- пренебрежение микробиологическим исследованием;
- необоснованное предпочтение местного лечения (полоскание и др.) в ущерб системной антибиотикотерапии;
- недооценка клинической и микробиологической эффективности и безопасности пенициллинов;
- назначение сульфаниламидов, ко-тримоксазола, тетрациклинов, фузидина, аминогликозидов;
- сокращение курса антибиотикотерапии при клиническом улучшении.

Дифференциальная диагностика рецидивирующего стрептококкового тонзиллита и носительство БГСА.

Под рецидивирующим стрептококковым тонзиллитом следует понимать множественные эпизоды острого тонзиллита в течение нескольких месяцев с положительными результатами микробиологических исследований и/или экспресс-методов диагностики антигенов БГСА.

Критерии рецидивирующего стрептококкового тонзиллита:

- ✓ наличие клинических и эпидемиологических данных, указывающих на стрептококковую этиологию;
- ✓ отрицательные результаты микробиологических исследований между эпизодами заболевания;
- ✓ повышение титров противострептококковых антител после каждого случая тонзиллита.

Носителями БГСА являются в среднем около 20% детей школьного возраста в

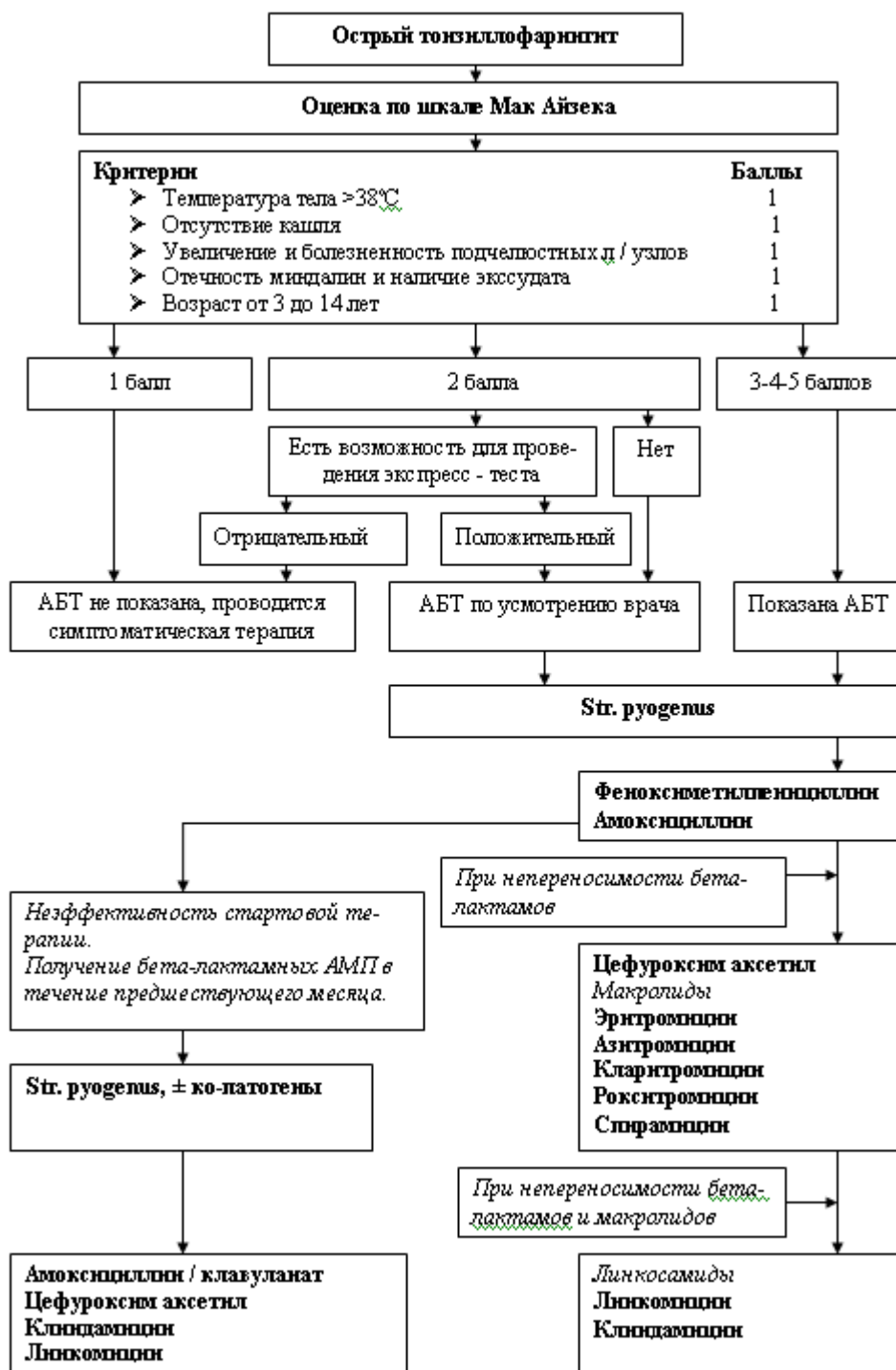
Дьяченко С.В., Слободенюк Е.В., Ушаков В.А. Современные подходы к терапии распространенных инфекционных заболеваний на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Учебное пособие. Изд. центр ГОУ ВПО ДВГМУ, 2010. 151 с.

весенне-зимний период. Для носителей характерно отсутствие иммунологических реакций на микроорганизм. Учитывая низкий риск развития гнойных и негнойных осложнений, а также незначительную роль в распространении БГСА, хронические носители, как правило, не нуждаются в проведении антибактериальной терапии.

Показания к тонзилэктомии.

Тонзиллэктомия показана только после того, как были исчерпаны все возможности антибактериального и местного лечения (промывание лакун миндалин, УФО и другие).

Показания к тонзиллэктомии: местные осложнения стрептококкового тонзиллита (рецидивирующий паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс) и сопряженные с ним заболевания (о. ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит).



1.2 Острый средний отит.

Эпидемиология.

Острый средний отит (ОСО) - это одно из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте; возникает как осложнение респираторных бактериальных и вирусных инфекций верхних дыхательных путей, чаще встречается у детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет.

Этиология.

Основными бактериальными возбудителями ОСО являются Streptococcus

pneumoniae (30%) и Haemophilium influenzae (38%), реже - Moraxella catarrhalis (1%), Streptococcus pyogenas (5,6%), Staphylococcus aureus (3,3%). Уточняется значение Chlamydia (по новой терминологии - Chlamydothila) pneumoniae в этиологии ОСО.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам.

Чувствительность возбудителей ОСО к антибиотикам значительно варьирует в различных регионах. Общей тенденцией является нарастание резистентности пневмококков к пенициллину, макролидам и гемофильной палочки к ампициллину и амоксициллину. У пациентов, которые получали недавно курсы ампициллина, амоксициллина или пенициллина, значительно выше вероятность выделения микрофлоры, продуцирующей β -лактамазы.

В Центральной части России у S.pneumoniae и H.influenzae, выделенных при ОСО, сохраняется высокая чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином: 97,0% штаммов S.pneumoniae чувствительны к амоксициллину, 100% - к амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму; 98% штаммов H.influenzae чувствительны к амоксициллину, 100% - к амоксициллину /клавуланату и цефуроксиму.

Основной проблемой является высокая резистентность пневмококка и гемофильной палочки к ко-тримоксазолу: резистентность отмечена у 35% штаммов S. pneumoniae и 18% H.influenzae.

В Хабаровском крае был проведен анализ 169 мазков из зева и носа на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам от больных с острым отитом в амбулаторно-поликлинических условиях (рис 1.3). Микрофлора выделена у 96 (56,8 \pm 3,8 %) из 169 пациентов. Бактериальный этиологический агент не выделен у 73 (43,2 \pm 3,8 %) больных, что объясняется возможной ролью вирусной этиологией данной нозологической формы. Лидирующие позиции по частоте выделения занимает St. aureus, который выделен у 39 (40,6 \pm 5,0 %) больных, второе место занимает St. epidermidis выделенной от 31 (32,3 \pm 4,8 %) больного, третье место занимает Str. pneumoniae выделенный от 23 (24,0 \pm 4,4 %). Известно, что слизистая оболочка ротоглотки не является стерильной средой даже в норме, и заселена бактериями, в том числе условно-патогенными. В настоящее время не существует корректных методик забора биологического материала у больных с острым средним отитом на догоспитальном этапе, так как в амбулаторных условиях острый средний отит, как правило, не сопровождается перфорацией барабанной перепонки, и произвести забор материала из полости среднего уха не возможно, поэтому забор биологического материала, как правило, производится из носа и зева.

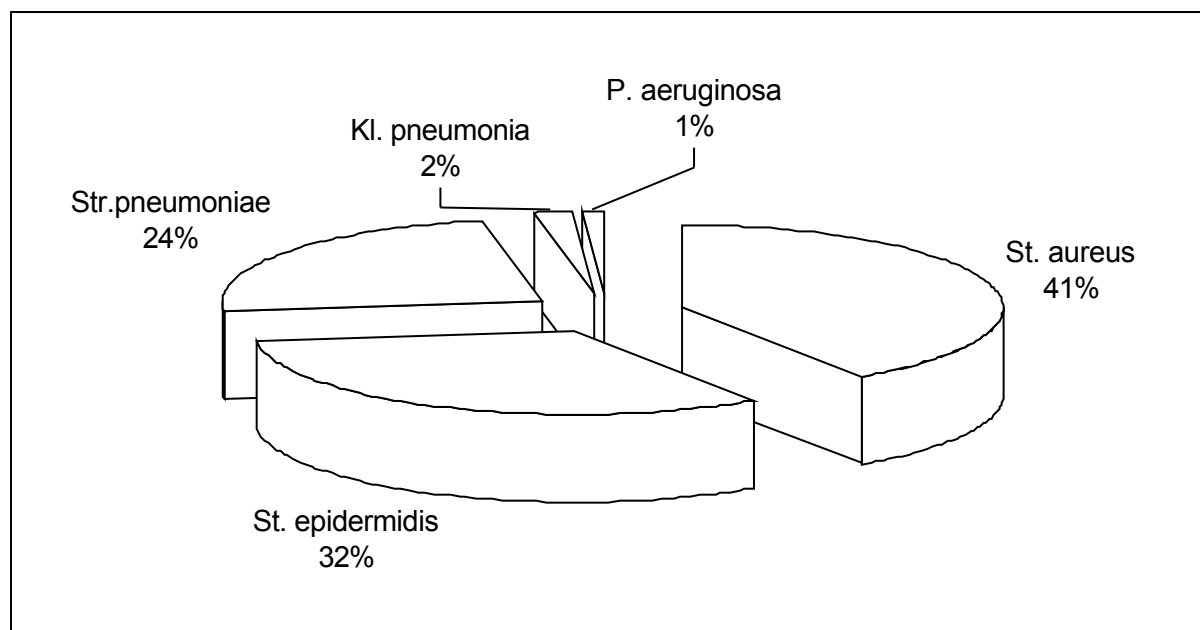


Рис 1.3 Этиологическая структура возбудителей вызывающих острый средний отит.

Это во многом это объясняет высокий удельный вес выделения условных патогенов таких как *St. aureus* и *St. epidermidis*. Однако данные возбудители могут являться этиологическим фактором острого отита. По сравнению с проводимыми аналогичными исследованиями в РФ, в территории отмечается полное отсутствие выделения *H. influenzae*, что объясняется отсутствием высококачественных сред и особых условий культивирования.

Показания для назначения антибактериальной терапии.

- ✓ При среднетяжелом и тяжелом течении антибиотики применяют почти всегда, особенно у детей до 2 лет. У детей старше 2 лет при отсутствии выраженных симптомов интоксикации, болевого синдрома, температуры тела выше 38°C, в течение суток можно ограничиться только симптоматической терапией. Однако при отсутствии положительной динамики в симптомах заболевания в течение 24 часов необходимо начинать антибактериальную терапию. Следует иметь в виду хорошо известные данные о том, что в 60% случаев ОСО разрешается без применения антибиотиков. Это характерно для ОСО у детей старше 2-х лет с благоприятным фоном, из благополучных семей, когда заболевание вызвано вирусами или гемофильной палочкой.

Выбор антибиотиков.

Выбор эмпирической терапии ОСО целесообразно проводить на основе региональных данных по распространенности клинически значимых возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, с учетом тяжести состояния ребенка. Необоснованная антибактериальная терапия способствует развитию бактериальной резистентности к антибиотикам, нежелательным лекарственным реакциям.

1. При впервые возникшем ОСО или у детей, не получавших антибиотики в течение предыдущего месяца (таб. 1.6).

Таблица

Режим дозирования антибиотиков при остром среднем отите, впервые возникшем, у детей, не получавших антибиотики в течение предыдущего месяца

Антибиотик	Доза (мг/кг/день)	Кратность/день	Курс, дни	Особенность приема
<i>Препарат выбора:</i>				
Амоксициллин	40	3	7	Внутрь, независимо от еды
<i>Альтернативные препараты:</i>				
Азитромицин	10	1	3	Внутрь, за 1 ч до еды
Кларитромицин	15	2	7	Внутрь, независимо от еды
Рокситромицин	5-8	2	7	Внутрь, за 15 мин до еды

При легком и среднетяжелом течении ОСО лечение проводится только пероральными антибактериальными препаратами, длительность курса 5-7 дней.

2. При ОСО у детей, получавших антибиотики в течение предыдущего месяца, у часто болеющих детей, при неэффективности амоксициллина после 3-х дней приема (таб. 1.7).

Таблица

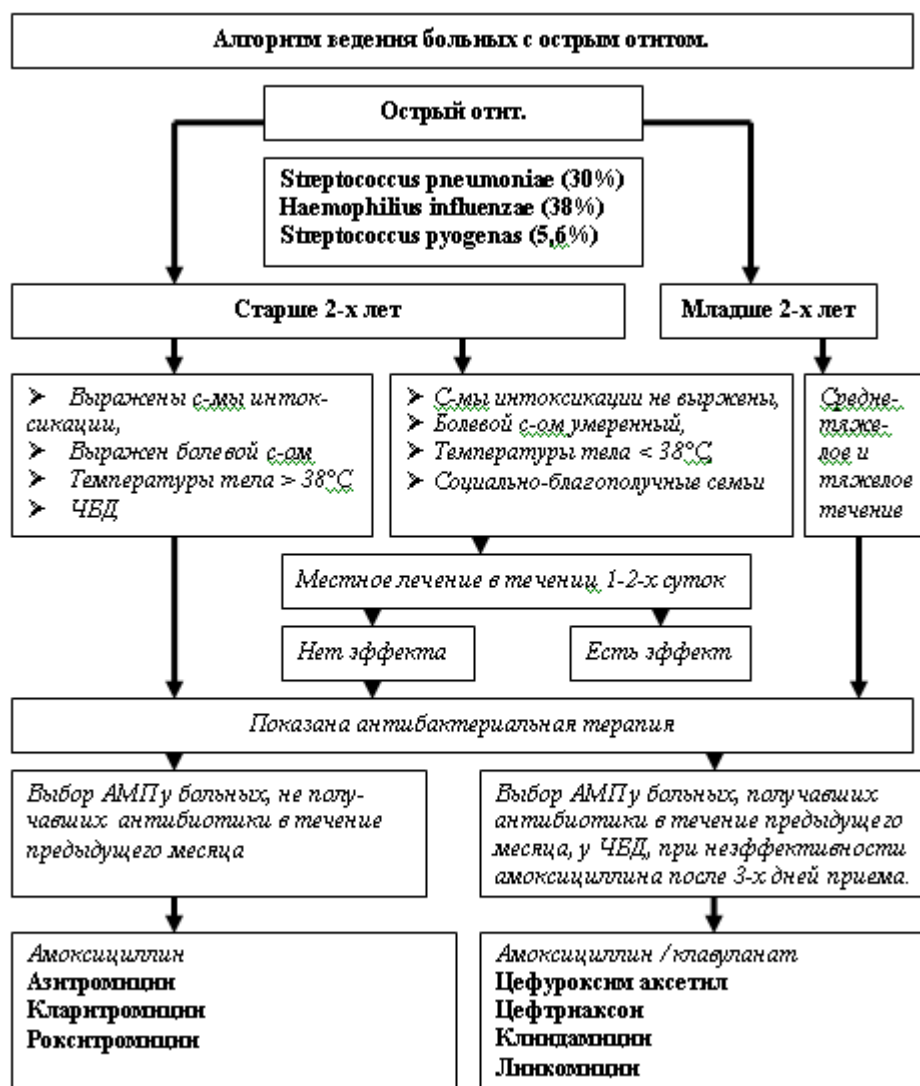
Режим дозирования антибиотиков при остром среднем отите у детей, получавших антибиотики в течение предыдущего месяца, у часто болеющих детей при неэффективности амоксициллина после 3-х дней приема

Антибиотик	Доза (мг/кг/день)	Кратность/день	Курс, дни	Особенность приема
<i>Препарат выбора:</i>				
Амоксициллин/ клавуланат	40 (по амоксициллину)	3	7	Внутрь, в начале приема пищи
<i>Альтернативные препараты:</i>				
Цефтриаксон	50	1	3	Внутримышечно
Цефуроксим-аксетил	30	2	7	Внутрь, во время еды
Азитромицин	10	1	3	Внутрь, за 1 час до еды
Кларитромицин	15	2	7	Внутрь, независимо от еды
Рокситромицин	5-8	2	7	Внутрь, за 15 мин до еды

Типичные ошибки при проведении антибиотикотерапии:

- ✓ Назначение антибиотиков, неадекватных по спектру (оксациллин, ампиокс, эритромицин, линкомицин, гентамицин, сульфаниламиды).
- ✓ Назначение потенциально токсичных антибиотиков (ко-тримоксазол, хлорамфеникол, аминогликозиды, тетрациклины).
- ✓ Парентеральное введение антибиотиков (исключение: цефтриаксон - 50 мг/кг/день, 1-3 инъекции).
- ✓ Неправильный выбор дозы (часто ниже необходимой) и режима дозирования

(несоблюдение кратности введения, без учета приема пищи).



1.3 Синусит

Эпидемиология

Синусит относится к числу самых распространенных заболеваний; острый синусит является наиболее частым осложнением острой респираторной вирусной инфекции (в 5-10%) и с одинаковой частотой встречается во всех возрастных группах.

➤ Основными возбудителями при остром синусите являются - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, реже - *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, анаэробы;

➤ При остром и обострении хронического синусита - спектр и соотношение возбудителей принципиально не отличаются от острого синусита;

➤ При хроническом синусите - возрастает значение анаэробов, так же встречаются золотистый стафилококк, пневмококк, гемофильная палочка, грамотрицательные бактерии, иногда грибы.

В то же время в практическом здравоохранении при изучении роли

возбудителей вызывающих острый синусит при оказании медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях были отмечены трудности с выбором биологического материала для идентификации этиологических агентов. Наиболее достоверные результаты для идентификации возбудителя острого синусита при микробиологическом исследовании можно получить, используя в качестве золотого стандарта исследование аспирата из полости придаточных пазух носа. В существующих на сегодняшний день рекомендациях и стандартах оказания медицинской помощи больным с острым синуситом в амбулаторно-поликлинических условиях проведение пункционной биопсии синусов показано только при неэффективности консервативной терапии и угрозе тяжелых осложнений, в среднем частота встречаемости подобной ситуации составляет 3%. В то же время консервативная терапия подразумевает использование АМП, а проведение забора биологического материала после использования АМП очень сильно искажает результаты микробиологического исследования. Другим вариантом верификации возбудителей острого синусита является культуральное исследование образцов из полости носа или носоглотки, однако оно не является показательным, так как результаты его плохо коррелируют с выделением возбудителей, находящихся в просвете синусов. В амбулаторных условиях г. Хабаровска был проведен бактериологический анализ 101 мазка из зева и носа на флору и чувствительность к антимикробным препаратам от больных с острым синуситом в амбулаторно-поликлинических условиях выполненных по назначению оториноларинголога.

Положительный бактериологический ответ был получен у 77 (76,2±4,2 %) из 101 пациентов. Бактериальный этиологический агент не выделен у 24 (23,8±4,2 %) больных. Наиболее часто в амбулаторно-поликлинических условиях при остром синусите выделялся *Str. pneumoniae* у 23 (29,9±5,2 %) пациентов, в равных соотношениях были выделены условно патогенная микрофлора - *St. aureus* и *St. epidermidis* по 11 (14,3±4,0 %). *H. influenzae* выделен только у 8 больных (10,4±3,5 %). Обращает на себя внимание выделение грам-отрицательных возбудителей, таких как *P. aeruginosa* и *Kl. pneumonia* у 9 (11,7±3,7) больных (рис. 1.4).

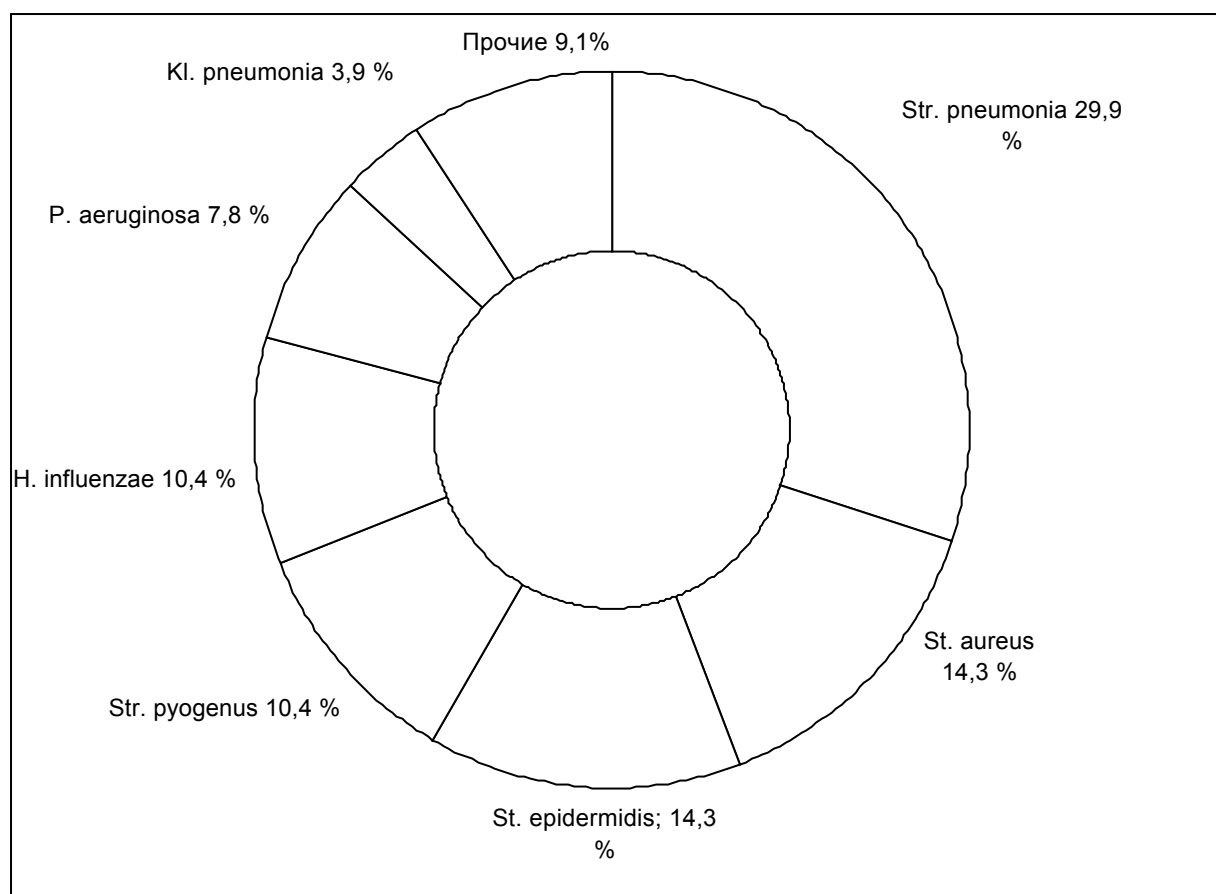


Рис. 1.4 Этиологическая структура возбудителей вызывающих острый синусит.

В то же время по данным Российского многоцентрового исследования SSSR, биологический материал в котором получен пункционным способом, более 50% всех случаев острого бактериального синусита вызывается *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*. Таким образом, в упомянутом исследовании подтверждается предположение о недостаточной достоверности рутинного использования микробиологического исследования мазков из носа и зева на флору у больных с острым синуситом.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам.

Чувствительность возбудителей синуситов к антибиотикам значительно варьирует в различных регионах. Общей тенденцией является нарастание резистентности пневмококков к пенициллину, макролидам и гемофильной палочки к ампициллину и амоксициллину. У пациентов, которые получали недавно курсы ампициллина, амоксициллина или пенициллина значительно выше вероятность выделения микрофлоры, продуцирующей β -лактамазы.

По данным, полученным у взрослых пациентов с острым синуситом в России, у *S.pneumoniae* и *H.influenzas*, выделенных при острых синуситах, сохраняется высокая чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином:

- 97,0% штаммов *S.pneumoniae* чувствительны к пенициллину, 100% - к ампициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму;
- 100% штаммов *H.influenzae* чувствительны к амоксициллину/клавуланату; 88,9% - к ампициллину и цефуроксиму.

Основной проблемой является высокая резистентность пневмококка и гемофильной палочки к ко-тримоксазолу. Умеренный и высокий уровень

резистентности отмечен у 40,0% *S.pneumoniae* и 22,0% *H.influenzae*.

Выбор антибиотиков.

При острых процессах в подавляющем большинстве случаев антибиотики назначают эмпирически, на основе данных о преобладающих возбудителях, их резистентности в регионе и с учетом тяжести состояния (таб. 1.8).

При легком и среднетяжелом течении:

➤ *Препараты выбора:*

Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат.

➤ *Альтернативные препараты:*

Цефалоспорины (цефуроксим-аксетил, цефаклор); макролиды.

При тяжелом течении:

➤ Ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) парентерально; цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон) парентерально; при аллергии к β - лактамам: хлорамфеникол парентерально.

Учитывая более частое вовлечение анаэробов, предпочтение отдают амоксициллину/клавуланату вследствие его высокой антианаэробной активности.

При легком и среднетяжелом течении терапию следует проводить пероральными препаратами.

При тяжелом течении лечение необходимо начинать с парентерального введения и затем, по мере улучшения состояния, обычно на 3-4 день, переходить на пероральный прием (ступенчатая терапия). Возможно введение антибиотиков непосредственно в верхнечелюстную пазуху через естественное отверстие или пункционную иглу.

При хронических процессах (сохранение симптомов более 3 месяцев или наличие 6 и более рецидивов за год) перед назначением антибиотика особенно важно проведение микробиологического исследования содержимого синусов.

Типичные ошибки при проведении антибиотикотерапии.

1. Не следует при остром синусите назначать линкомицин (не действует на *H. influenzae*), оксациллин (мало активен против пневмококка, не действует на *H. influenzae*), гентамицин (не действует на *S.pneumoniae* и *H.influenzae*). Ко-тримоксазол не может быть рекомендован к широкому применению при синусите из-за высокой резистентности к нему *S.pneumoniae* и *H.influenzae* и высокого риска развития тяжелых токсико-аллергических реакций (синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла), фторхинолоны нельзя применять у детей.

2. Неверный путь введения препарата.

В амбулаторных условиях не следует вводить антибиотики внутримышечно. Основу терапии должен составлять пероральный прием. В стационаре при тяжелых формах синусита по мере улучшения состояния также следует переходить на пероральный прием (ступенчатая терапия).

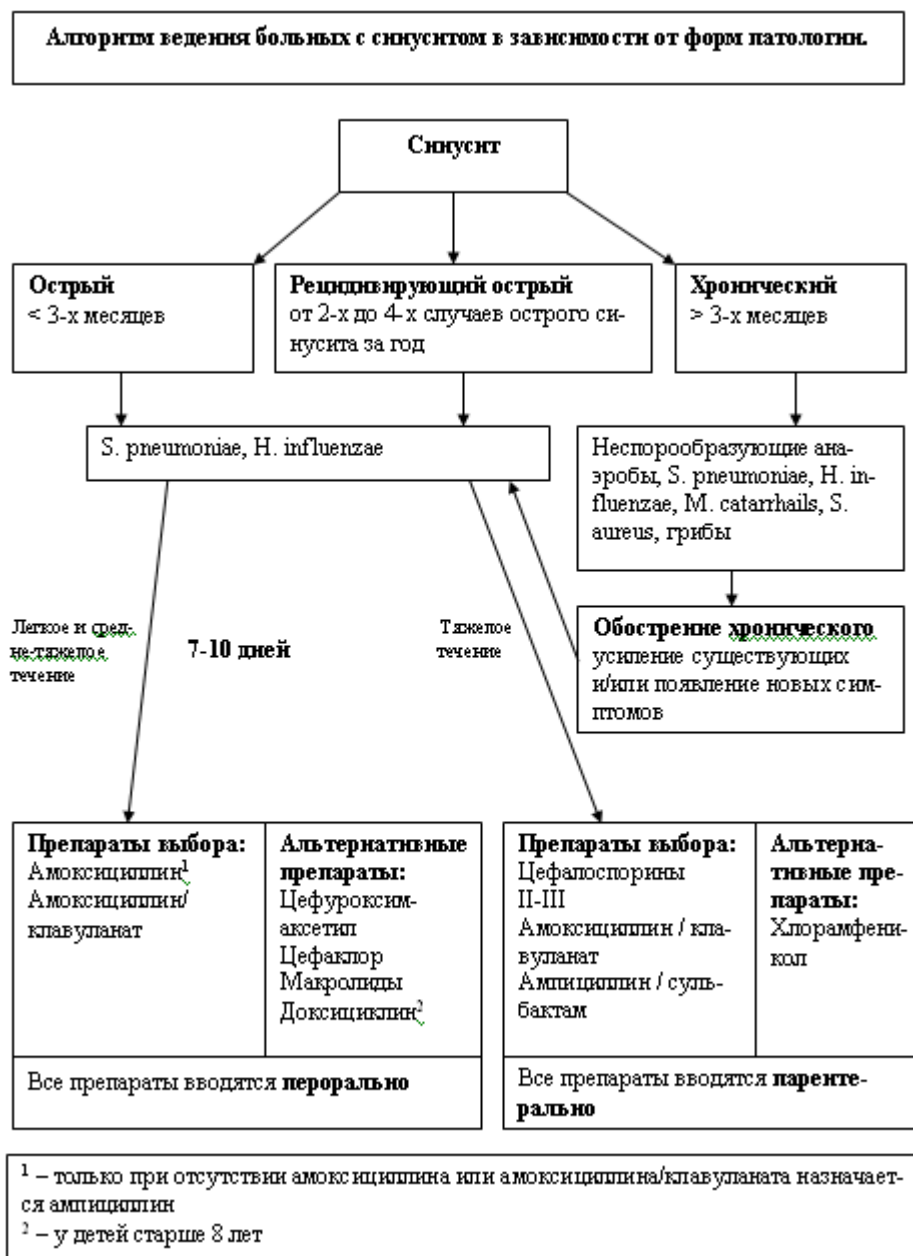
Таблица 1.8

Дозы и режимы введения антибиотиков при синусите у детей.

Антибиотики для приема внутрь

Препарат	Режим дозирования	Связь с приемом пищи
-----------------	--------------------------	-----------------------------

Препараты выбора		
Амоксициллин	40 мг/кг/сут. в 3 приема	Независимо от еды
Амоксициллин/ клавуланат	40 мг (по амоксициллину) /кг/сут. в 3 приема	Во время еды
Альтернативные препараты		
Ампициллин	50 мг/кг/сут. в 4 приема	За 1 час до еды
Цефуроксим-аксетил	30 мг/кг/сут. в 2 приема	Во время еды
Цефаклор	40 мг/кг/сут. в 3 приема	Независимо от еды
Азитромицин	10 мг/кг/сут. в 1 прием, 3 дня	За 1 час до еды
Кларитромицин	7,5 мг/кг/сут. в 2 приема	Независимо от еды
Доксициклин*	2,2 мг/кг/сут. в 1 прием	Независимо от еды
Антибиотики для парентерального введения		
Препарат	Режим дозирования	
Цефалоспорины		
Цефуроксим	50- 100 мг/кг/сут. в 3 введ., в/м, в/в	
Цефтриаксон	50-100 мг/кг/сут. в 1 введ., в/м, в/в	
Цефотаксим	50-100 мг/кг/сут. в 3 введ., в/м, в/в	
Цефоперазон	50-100 мг/кг/сут. в 2-3 введ., в/м, в/в	
Цефтазидим	50 мг/кг/сут, в 2-3 введ., в/м, в/в	
Цефепим	50-100 мг/кг/сут. в 2 введ., в/м, в/в	
Ингибиторзащищенные аминопенициллины		
Амоксициллин/ клавуланат	90-120 мг/кг/сут. в 3-4 введ., в/в	
Ампициллин/ сульбактам	150 мг/кг/сут. в 3-4 введ., в/м, в/в	
Ингибиторзащищенные антисинегнойные пенициллины		
Тикарциллин/ клавуланат	75 мг/кг/сут. в 4 введ., в/в	
Карбапенемы		
Имипенем, Меропенем	60 мг/кг/сут. в 4 введ., в/в, в/м	
Антибиотики разных групп		
Хлорамфеникол	50 мг/кг/сут. в 4 введ., в/м, в/в	
*у детей старше 8 лет.		



1.4 Обострение хронической обструктивной болезни легких.

Применение АМП при обострении хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) является сложной задачей современной медицины, не нашедшей своего окончательного решения. Рекомендации по рациональной антибактериальной терапии регулярно пересматриваются в связи с регистрацией новых АМП, а также накоплением информации об особенностях течения ХОБЛ и сравнительной эффективности различных АМП. Для ведения пациентов с обострением ХОБЛ в разное время предлагались практически все классы АМП. Однако сегодня многие из них утратили своё значение и уже не рассматриваются как оптимальные средства терапии. Причиной тому являлись разнообразные факторы, прежде всего неприемлемый

профиль безопасности, плохая переносимость, распространение устойчивых микроорганизмов и, наконец, неудобство применения.

Обострение - один из этапов естественного течения ХОБЛ. Состояние характеризуется острым, эпизодически возникающим ухудшением в виде усиления одышки, изменения объёма и/или характера мокроты, что требует модификации привычной терапии. Каждый пациент с обострением ХОБЛ, в среднем, переносит 0,34 обострения в год. Это справедливо для лиц, исключивших воздействие поллютантов, а также регулярно использующих ингаляционную терапию кортикостероидами в сочетании с длительно действующими β 2-агонистами. При менее строгом контроле, наблюдаемом в реальной практике, ежегодная частота обострений превышает 1,1-1,9, а частота госпитализаций - 0,2 в год.

Обострение ХОБЛ сопровождается усилением кашля, одышки, увеличением объема выделяемой мокроты, гнойным ее характером и/или повышением температуры тела. Бактериальные и вирусные инфекции ответственны за обострения хронического бронхита в 1/2-2/3 случаев. Другими причинами обострения заболевания могут быть аллергены, загрязнители атмосферного воздуха и т.д.

Основные возбудители

Среди бактериальных возбудителей *обострений хронического бронхита* ключевое положение занимают *Haemophilus spp.* (30-70%), *M. catarrhalis* (8-13%) и *S. pneumoniae* (10-15%).

В особых клинических ситуациях (возраст старше 65 лет, сопутствующие заболевания, выраженные нарушения бронхиальной проходимости - ОФВ₁ меньше 50% должных величин, >4 обострений в год, длительный приём системных глюкокортикостероидов, тяжёлая сопутствующая патология, применение АМП в последние 3 мес. постоянное отделение гнойной мокроты) определенное этиологическое значение приобретают *P. aeruginosa* 8-29%, *S. aureus*, энтеробактерии.

До настоящего момента остаётся неопределённой роль «атипичных» микроорганизмов, в частности *Chlamydomphila pneumoniae*. В одних исследованиях маркеры острой инфекции выявляются в 5-10% случаев, а иногда и чаще, в других - вообще отсутствуют. Учитывая, что маркеры хронической хламидийной инфекции выявляются более чем у половины взрослого населения, можно предположить, что её активация, ведущая к стазу реснитчатого эпителия, предрасполагает к инфицированию бронхов новыми бактериями, колонизирующими верхние дыхательные пути. Такой вариант событий представляется вполне реальным.

По литературным данным частота бактериального обострения ХОБЛ оценивается в пределах 50-80%. Основными возбудителями обострения ХОБЛ в РФ являются *H. influenzae* (30-70%), *M. catarrhails* (8-13%), представители семейства *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* и *E. coli*) и *S. pneumoniae* (10-15%) и, наконец, менее чем в 5% случаев выделяются *P. aeruginosa*. Роль *K. pneumoniae* возрастает у лиц, страдающих алкоголизмом и имеющих выраженные структурные изменения бронхолегочной системы.

Для изучения этиологического спектра возбудителей вызывающих обострение ХОБЛ в Хабаровском крае, был проведен анализ 131 посева мокроты на флору от больных с обострением ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях. Отсутствие роста микрофлоры было выявлено у 34 (26,0±3,8 %) больных. У 97 (74,0±3,8 %) больных

пациентов были выявлены бактериальные агенты.

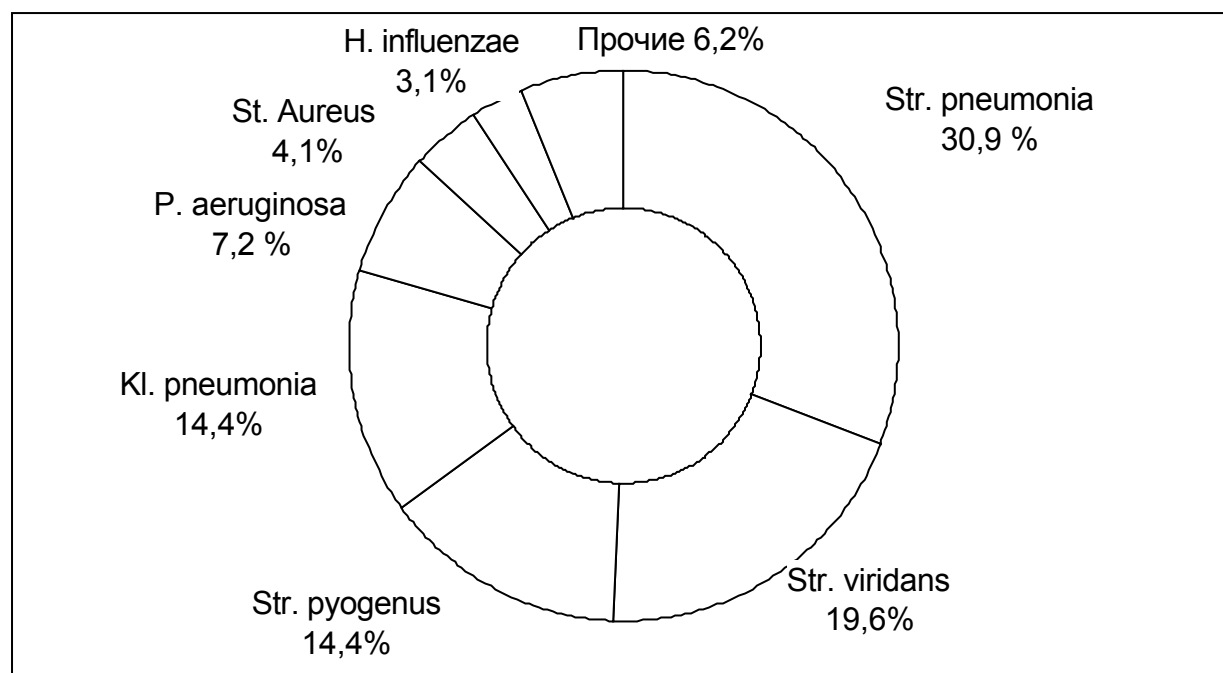


Рис 1.5 Этиологическая структура возбудителей вызывающих обострение ХОБЛ.

Из выделенных микроорганизмов наибольший удельный вес приходится на *Str. pneumoniae*, который обнаружен у 30 (30,9±4,7 %) больных. Второе место занимает *Str. viridans* выделенный от 19 (19,6±4,0 %) пациентов, третье и четвертое место делят по частоте выделения *Kl. pneumoniae* и *Str. pyogenes*, на долю которых приходится по 14,4±3,6 %. Обращает внимание высокий удельный вес выделения *P. aeruginosa*, который выделен от 7 (7,2±2,6 %) больных (рис 1.5).

Таким образом, в Дальневосточном регионе отмечается отличие в выделенной микрофлоре при обострении ХОБЛ на догоспитальном этапе. Это обусловлено с одной стороны недостаточным качеством бактериологического обследования больных, что демонстрируется более чем в 30% случаев выделением *Str. pyogenes* и *Str. viridans* и сниженным выделением *H. influenzae*, а с другой стороны неблагоприятным социальным уровнем больных и не достаточным уровнем доступности медицинской помощи пациентам с низкими доходами с другой. Этот факт подтверждается более высоким суммарным выделением у последних Грам-отрицательной флоры более чем в 20% - *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

Выбор антимикробных препаратов

С целью сокращения необоснованных случаев АМП при обострении ХОБЛ, в конце 1980 г. N. Anthonisen предложил использовать критерии обострения, включающие 3 основных признака: усиление одышки, изменение объема и качества мокроты. В последующем было подтверждено, что отсутствие гнойной мокроты является предиктором небактериальной этиологии обострения и высокой вероятности спонтанного разрешения.

При наличии одного симптома (III тип) применение АМП может быть отложено до 7-10 сут. В этой связи при наличии обострения III типа по N. Anthonisen назначение

АМП пациентам с лёгкой формой обострения следует расценивать, как неблагоприятное явление, потому что в 60-85% отмечается спонтанное разрешение заболевания.

Показанием к назначению АМП при осмотре пациента является наличие более двух симптомов обострения (I и II тип). Следует учитывать, что только раннее назначение адекватной АТ ускоряет разрешение обострения ХОБЛ.

Другим вариантом планирования антимикробной терапии является подход к стратификации пациентов из оценки прогноза неэффективности терапии, предложенном в канадском руководстве. В данном случае учитывается состояние органов и систем организма, а также анамнестические данные, что во многом определяет этиологический агент вызвавший обострение и эффективность антибиотикотерапии.

Согласно руководствам антимикробные препараты применяемые при обострении ХОБЛ должны быть активны в отношении наиболее частых возбудителей: *N. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*. Учёт локальной резистентности и факторов риска неприменное условие выбора АМП.

Таблица 1.9

Выбор антимикробных препаратов при обострении ХОБЛ

Особенности нозологической формы	Основной возбудитель	Препараты выбора	Альтернативный препарат
<p><u>Первый группа.</u></p> <p>➤ I-II тип гнойного обострения по N. Anthonisen (усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты).</p> <p>➤ Возраст до 65 лет, умеренная бронхообструкция (ОФВ₁ 50%), без сопутствующих заболеваний, редкие обострения (менее 4 раз в год)</p>	<p>➤ <i>N. influenzae</i>.</p> <p>➤ <i>S. pneumoniae</i>.</p> <p>➤ <i>M. catarrhalis</i>.</p>	<p>➤ Амоксициллин / клавуланат.</p> <p>➤ Ампициллин / сульбактам.</p> <p>➤ Цефуроксим аксетил.</p> <p>➤ Цефиксим.</p> <p>➤ Цефтибутен.</p>	<p>➤ Офлоксацин</p> <p>➤ Левофлоксацин</p> <p>➤ Доксициклин</p> <p>➤ Азитромицин</p> <p>➤ Кларитромицин</p>
<p><u>Вторая группа.</u></p> <p>➤ I-II тип гнойного обострения по N. Anthonisen (усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты).</p> <p>➤ Возраст 65 лет и старше и/или выраженная бронхообструкция (ОФВ₁ 35-50%), сопутствующие заболевания (ХСН, почечная/печеночная патология, истощение) и/или наличие 4 и более обострений в год.</p>	<p>➤ <i>N. influenzae</i> (возрастает удельный вес β-лактамазопозитивных штаммов).</p> <p>➤ <i>S. pneumoniae</i>.</p> <p>➤ <i>M. catarrhalis</i>.</p> <p>➤ <i>Klebsiella spp.</i></p> <p>➤ <i>St. aureus</i>.</p> <p>➤ Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae</p>	<p>➤ Цефуроксим аксетил.</p> <p>➤ Цефиксим.</p> <p>➤ Цефтибутен.</p> <p>➤ Ампициллин / сульбактам.</p> <p>➤ <u>Амоксициллин / клавуланат.</u></p> <p>➤ Офлоксацин.</p> <p>➤ <u>Левофлоксацин.</u></p>	<p>➤ Телитромицин</p>

<p><u>Третья группа.</u></p> <p>➤ I-II тип гнойного обострения по N. Anthonisen (Усиление одышки, увеличение объема и гнойности мокроты).</p> <p>➤ ОФВ₁ <35% и/или наличие комплекса факторов, предопределяющих неэффективность антимикробной терапии: тяжёлая сопутствующая патология, бронхоэктазы, длительная терапия кортикостероидами и частые, более 4 в год, обострения, продолжительность заболевания более 10 лет.</p>	<p>➤ P.aeruginosa.</p> <p>➤ Множественно устойчивые штаммы Enterobacteriaceae.</p> <p>➤ H.influenzae.</p> <p>➤ S.pneumoniae.</p> <p>➤ Klebsiella spp.</p>	<p>➤ Цефуроксим натрия.</p> <p>➤ Цефтриаксон.</p> <p>➤ Цефотаксим.</p> <p>➤ Амоксициллин/клавуланат.</p> <p>➤ Ампициллин/сульбактам.</p> <p>➤ Офлоксацин.</p> <p>➤ Левофлоксацин.</p>	<p>➤ Ципрофлоксацин.</p> <p>➤ Цефтазидим.</p> <p>➤ Цефоперазон/сульбактам.</p> <p>➤ Цефепим.</p> <p>➤ Имипенем/циластатин.</p> <p>➤ Меропенем.</p>
---	---	---	--

В соответствии с рекомендациями немецкого общества Пауля Эрлиха по антибиотикотерапии при обострении ХОБЛ в зависимости от типа обострения, стратификации пациентов по прогнозу неэффективности терапии и предполагаемым этиологическим агентам, предлагается выбор антимикробных препаратов (таб. 1.9).

Первая группа, как и последующие группы, представлена лицами с I—II типом гнойного обострения по N. Anthonisen. Помимо незначительного снижения ОФВ₁ (>50% от должной), у пациентов отсутствует серьёзная сопутствующая патология, а частота обострений не превышает 3 в год. Данная категория больных как правило получает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях. Наиболее часто у данной категории пациентов выделяется H.influenzae, S.pneumoniae, M. catarrhalis, и соответственно препаратами выбора будут являться:

- Защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат 0,625*3 p/сут, ампициллин/сульбактам 0,5*3 p/сут).
- Цефалоспорины II и III поколений (цефуроксим аксетил 0,5*2 p/сут., цефиксим 0,4*1 p/сут., цефтибутен 0,4*1 p/сут.).

Альтернативные препараты

- Макролиды (мидекамицина ацетат 0,4*3 p/сут., джозамицина по 0,5*2 p/сут., спирамицин по 3 млн ЕД*3 p/сут., азитромицин 0,5*1 p/сут. в течении 3-х дней)
- Респираторные хинолоны (офлоксацин 0,4*2 p/сут, левофлоксацин 0,5*2 p/сут).

- Доксициклин (в первый день по 0,1*2 p/сут, в последующие дни 0,1*1 p/сут).

Поводом для отнесения пациента **во II группу** является снижение ОФВ₁ до 35-50%, а также наличие сопутствующей патологии (например, хроническая сердечная, почечная/печёночная недостаточность) и/или наличие 4 и более обострений в год. У данной категории больных возрастает удельный вес β-лактамазопозитивных штаммов H.influenzae, S.pneumoniae, M.catarrhalis, Klebsiella spp., St. aureus микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae. Оказание медицинской помощи у данных больных зависит от тяжести течения: средне-тяжелые формы обострения получают лечение в амбулаторно-поликлинических условиях, а тяжелые, как правило, в стационаре.

Препаратами первого ряда у таких пациентов являются

- Цефалоспорины II и III поколений (цефуроксим аксетил 0,5*2 p/сут., цефиксим 0,4*1 p/сут., цефтибутен 0,4*1 p/сут.)

- Защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат 0,625*3 р/сут, ампициллин/сульбактам 0,5*3 р/сут).
- Респираторные хинолоны (офлоксацин 0,4*2 р/сут, левофлоксацин 0,5*2 р/сут).

В качестве альтернативных препаратов могут быть использованы:

- Кетолиды (телитромицин 0,8*1 р/сут).

В **III группу** включены пациенты для которых характерно снижение ОФВ₁ <35% и/или наличие комплекса факторов, предопределяющих неэффективность антимикробной терапии: тяжёлая сопутствующая патология, бронхоэктазы, длительная терапия кортикостероидами и частые, более 4 в год, обострения. Наиболее часто встречающимися возбудителями у них являются: *P.aeruginosa*, множественно устойчивые штаммы *Enterobacteriaceae*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *Klebsiella spp.* Данная категория больных, как правило, госпитализируется. Предпочтение отдается парентеральному введению препаратов.

Препаратами первого ряда у таких пациентов являются:

- Цефалоспорины II и III поколений (цефуроксим натрия 0,75-1,5г.*3 р/сут в/в, в/м; цефтриаксон 1-2г.*1 р/сут в/м; цефотаксим 1-2г.*3 р/сут в/в, в/м.).
- Защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат 1,2г.*3-4 р/сут в/в; ампициллин/сульбактам 1,0г.(по амоксициллину)*3-4 р/сут в/м;).
- Респираторные хинолоны (офлоксацин 0,2-0,4г.*1-2 р/сут в/в; левофлоксацин 0,5г.*1-2 р/сут в/в).

В качестве альтернативных препаратов могут быть использованы:

- «Антисинегнойные» хинолоны (ципрофлоксацин 0,4-0,8г.*2 р/сут в/в).
- Цефалоспорины III-IV поколения (цефтазидим 1-2г.*3 р/сут в/в, в/м; цефоперазон/сульбактам 2г.*2 р/сут в/в, в/м; цефепим 2г.*2 р/сут в/в, в/м).
- Карбапенемы (имипенем/циластатин 0,5-1г.*4 р/сут в/в, 0,5г.*2-3 р/сут в/м; меропенем 1г.*3 р/сут в/в).

Рекомендуемая длительность антимикробной терапии обострения ХОБЛ составляет 7-10 суток, в большинстве современных рекомендаций вопрос длительности терапии не рассматривается.

Типичные ошибки при проведении антибиотикотерапии.

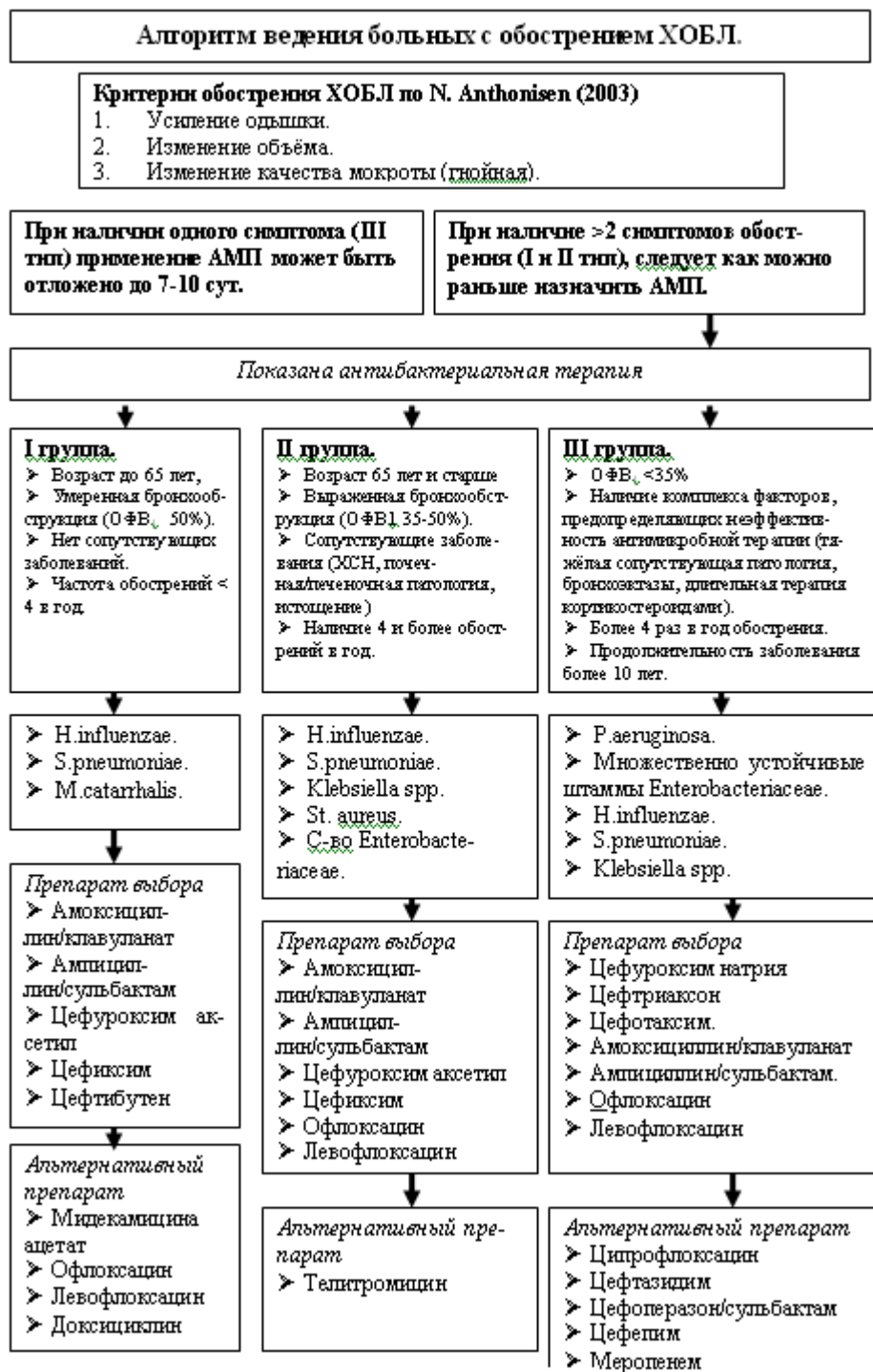
1. Следует обратить особое внимание на отсутствие фторхинолонов в качестве стартовых антимикробных препаратов на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Показанием к применению респираторного фторхинолона является проведение антимикробной терапии в предшествующие 2-3 мес, а также неэффективность ингибиторозащищённых аминопенициллинов.

2. Использование аминогликозидов для купирования гнойного обострения ХОБЛ за исключением подтвержденной этиологии *P.aeruginosa*.

2. Неверный путь введения препарата. В связи с тем, что обострение хронического бронхита в большинстве случаев имеет нетяжелое течение, помощь оказывается в амбулаторных условиях, предпочтение следует отдавать антимикробным препаратам для приема внутрь. В случае тяжелого обострения у ослабленных пациентов или у тех, кто находится в стационаре, может потребоваться парентеральное введение АМП.

Особенности лечения у детей.

У детей такая нозологическая форма, как обострение ХОБЛ, практически не встречается.



1.5 Пневмония

Пневмония - острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, выявляемым при объективном и рентгенологическом обследовании, выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией.

Клинически значимым является подразделение пневмонии на *внебольничную* и

нозокомиальную (госпитальную, внутрибольничную). Такое деление пневмоний никак не связано с тяжестью их течения. Основным и единственным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония.

Нозокомиальная пневмония - пневмония, которая развивается у пациента не ранее чем через 48 ч от момента госпитализации и не находившаяся в периоде инкубации.

Этиология пневмонии.

Пневмококк остается наиболее частым возбудителем внебольничной пневмонии. Два других микроорганизма - *M.pneumoniae* и *S.pneumoniae* - часто встречаются у людей молодого и среднего возраста (до 20-30%), а их этиологическая роль у пациентов старших возрастных групп менее значительна (1-3%). *L.pneumophila* - редкий возбудитель внебольничной пневмонии, однако легионеллезная пневмония занимает второе место (после пневмококковой) по частоте летальности. *H.influenzae* чаще вызывает пневмонию у курильщиков, а также на фоне хронического бронхита. *E.coli* и *K.pneumoniae* (реже другие представители семейства *Enterobacteriaceae*) встречаются, как правило, у пациентов с факторами риска (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность и др.) (таб. 1.10). Вероятность стафилококковой пневмонии (*S.aureus*) возрастает у людей пожилого возраста или у людей переболевших гриппом.

Таблица 1.10

Этиология внебольничной пневмонии

Возбудитель	Частота обнаружения, %
<i>S.pneumoniae</i>	30,5
<i>M.pneumoniae</i>	12,5
<i>S.pneumoniae</i>	12,5
<i>L.pneumophila</i>	4,8
<i>H.influenzae</i>	4,5
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	3,0
<i>S.aureus</i>	0,5
Другие возбудители	2,0
Возбудитель не обнаружен	39,5

Для изучения возбудителей внебольничной пневмонии в Хабаровском крае был проведен анализ 170 посевов мокроты на флору у детей, 244 посевов мокроты на флору от взрослых больных получавших медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях. Помимо этого произведен анализ результатов 230 посевов мокроты на флору от военнослужащих с острой внебольничной пневмонией (ОВП), получавших медицинскую помощь в стационарных условиях, поскольку оказание медицинской помощи военнослужащим с ОВП, в соответствии с регламентирующими

документами всегда проводиться только в стационарных условиях. Отрицательные результаты посевов чаще всего наблюдались у военнослужащих — 121 ($52,6 \pm 3,3$ %), что обусловлено высоким удельным весом выделения атипичных возбудителей *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, которые обнаруживаются от 3,4 % до 43 % случаев. Данный факт также косвенно подтверждается одномоментным поступлением молодых людей в возрасте от 18 до 24 лет из закрытых коллективов (одной военной части) в виде эпидемических вспышек. Эти пациенты, как правило, при высокой лихорадке имеют нормальную лейкоцитарную формулу и слизистую мокроту (рис. 1.6).

Аналогичная ситуация отмечается у детей, где количество отрицательных микробиологических исследований отмечено у 86 ($50,6 \pm 3,8$ %) пациентов, во многом это связано с трудностью качественного сбора мокроты.

Наименьшее количество отрицательных показателей результатов мокроты на флору отмечено у 117 ($48,0 \pm 3,2$ %) взрослых больных получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях.

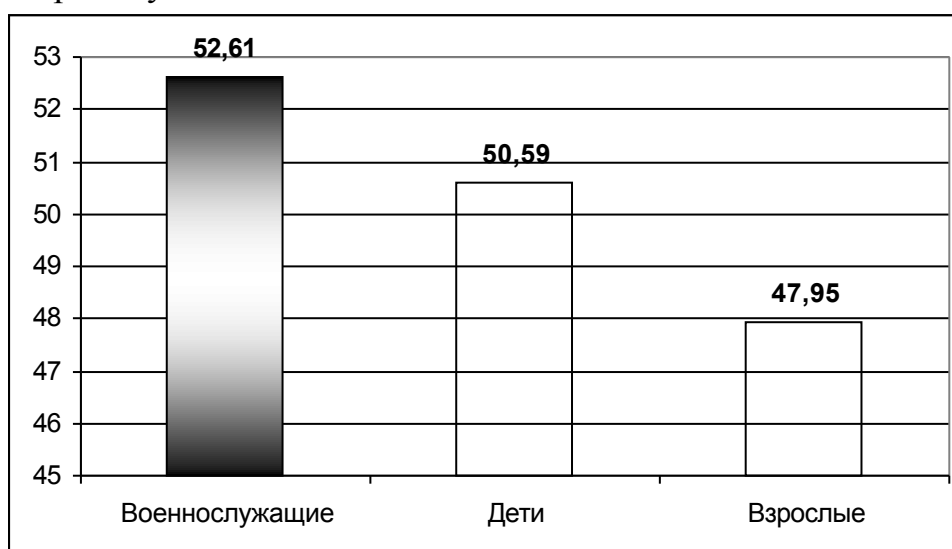


Рис. 1.6 Уровень отрицательных микробиологических исследований при посеве мокроты от больных с острой внебольничной пневмонией.

Наиболее частым возбудителем острой внебольничной пневмонии групп пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи является *Str. pneumoniae* (рис. 1.7), на долю которого приходилось от $40,9 \pm 4,4$ % в группе взрослых больных и до $78,9 \pm 3,9$ % в группе военнослужащих. У военнослужащих второе место по частоте встречаемости была *H. influenzae*, которая была выделена у 11 ($10,1 \pm 2,9$ %) пациентов, третью позицию занимала *M. catarrhalis*, которая выделена у 8 ($7,3 \pm 2,5$ %) больных. Таким образом, этиологическая структура острых внебольничных пневмоний у военнослужащих практически идентична спектру возбудителей описываемых в руководствах по лечению ОВП в закрытых коллективах у лиц молодого возраста.

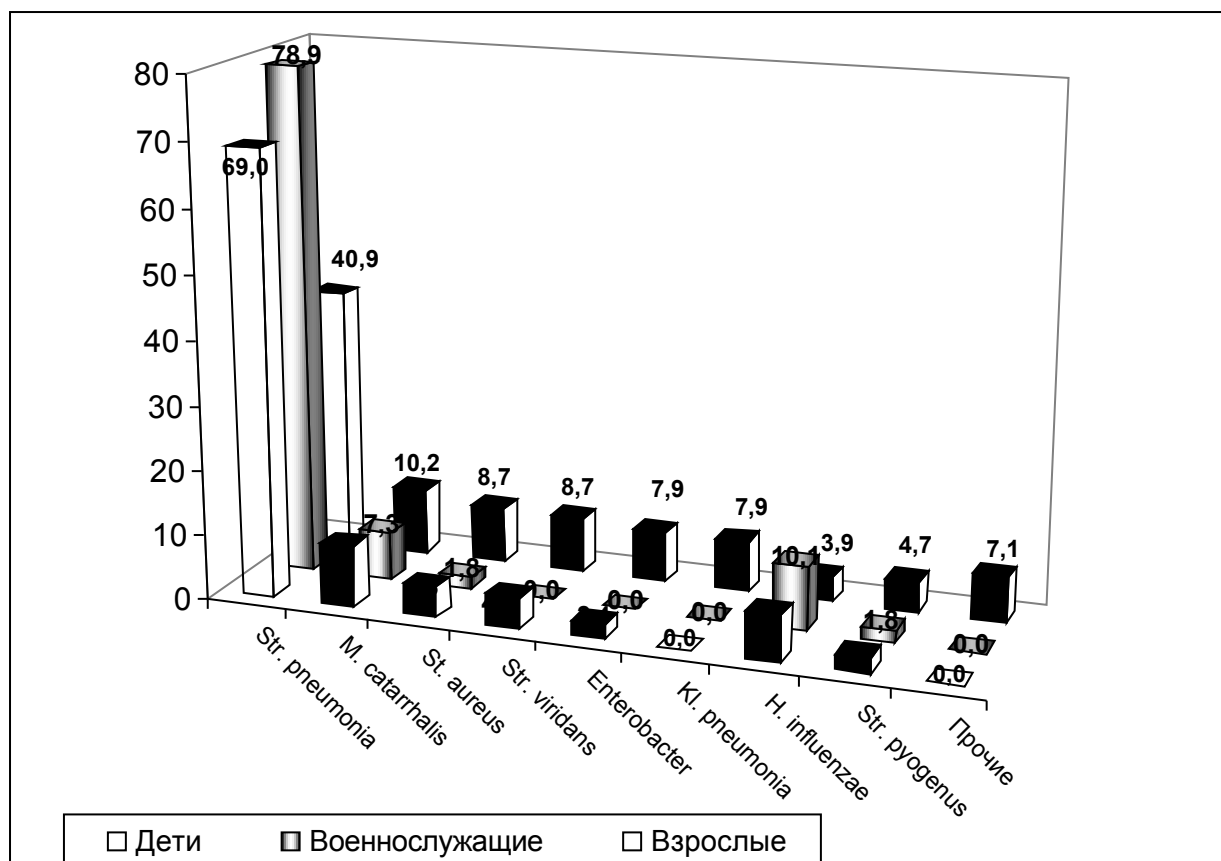


Рис 1.7 Этиологическая структура возбудителей вызывающих ОВП у разных категорий пациентов.

У детей лидирующие позиции в по частоте выявления занимает *Str. pneumoniae*, который был выделен у 58 (69,0±5,0 %) больных, второе место занимает *M. catarrhalis*, которая регистрировалась у 8 (9,5±3,2 %) больных и третье место занимает *H. influenzae* выделенная у 6 (7,1±2,8 %) пациентов. Структура этиологических возбудителей ОВП у детей в Дальневосточном регионе на амбулаторно-поликлиническом этапе соответствует этиологической структуре возбудителей пневмоний у детей старше 6 месяцев в РФ, где основной удельный вес приходится на *Str. pneumoniae* до 60%, реже встречается *H. influenzae* (до 10%).

В структуре возбудителей ОВП у взрослых больных значительный удельный вес приходится на грам-отрицательных возбудителей, выделенных у 39 (30,7±4,1 %) пациентов, таких как: *M. catarrhalis* у 13 (10,2±2,7 %) пациентов, *H. influenzae* у 5 (3,9 ±2,7 %) и представителей семейства *Enterobacteriaceae* у 20 (15,7±3,2 %) пациентов. Полученные данные по этиологической структуре ОВП в регионе соответствуют международным результатам исследований представленных в национальных рекомендациях Швейцарии, Британского торакального общества, где на долю *Str. pneumoniae* приходится от 20 до 60 %, , *H. influenzae* от 3 до 10 %, на грамотрицательные палочки до 10%.

Единственной отличительной характеристикой полученных результатов этиологического исследования ОВП у взрослых в регионе является высокое выделение условно-патогенных возбудителей до 25,2±3,9 % (*St. aureus* и *Str. viridans* по 8,7±2,5 %, у 6 (4,7±1,9 %) пациентов выделен *Str. pyogenes* и *St. epidermidis* у 4 (3,1 ±1,5 %) больных), что во многом объясняется частым использованием пациентами

АМП до осмотра врача и погрешностями забора биологического материала.

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод, что бактериологическая флора внебольничных инфекций дыхательных путей в Хабаровском крае, аналогична флоре регистрируемой в центральных регионах России и в мире, с некоторыми девиациями частоты в зависимости от качества микробиологического исследования и применения АМП до проведения специфической терапии антибиотиками.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам.

***S.pneumoniae*:**

Результаты международных исследований, проведенных в последние годы, показывают, что частота выявления нечувствительных к пеницилинам штаммов *S. pneumoniae* в Западной Европе составляет 25-30%. Анализ результатов исследований, выполненных в 1999-2000 гг., свидетельствует о значительной вариабельности частоты обнаружения нечувствительных к пеницилину штаммов *S. pneumoniae* в Европе. Наиболее высокая распространенность таких штаммов зафиксирована во Франции (45%), Израиле (39%) и Испании (35%), а наиболее низкая (меньше 3%) - в Нидерландах, Швеции и Норвегии. За период с 1999 по 2001 г. в Европе общая резистентность инвазивных штаммов *S. pneumoniae* к эритромицину составляла 17,6%. Наиболее высокая (более 30%) частота обнаружения нечувствительных к эритромицину штаммов *S. pneumoniae* наблюдалась в Италии, Франции, Бельгии, а самая низкая (меньше 3%) — в Чехии, скандинавских странах, Нидерландах, Германии, Австрии и Исландии (3-10%).

Данные исследования ПРОТЕКТ, проведенного в 1999-2000 гг. в Европе, показали, что средняя частота выявления штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к макролидам, ко-тримоксазолу, тетрациклинам и фторхинолонам, составляет 25,1%, 33,7%, 24,1% и 0,1% соответственно.

По нашим данным *Str. pneumoniae* выделенный от 272 (19,2±1,0 %) пациентов демонстрирует высокие уровни резистентности к тетрациклину 41,3±4,5 %, эритромицину 27,6±3,0 %, линкомицину 27,6±8,1 %, ко-тримоксазолу 31,9±6,8 %. В то же время низкий уровень резистентности отмечается к группе β-лактамов антибиотиков от 0 % для цефалоспоринов IV поколения до 7,1±1,6 % для пенициллина (рис. 1.8).

Формирование резистентности *Str. pneumoniae* к макролидным антибиотикам обычно обусловлено активным выведением антибиотиков из бактериальных клеток и изменением мишени действия (метилирование рибосом). Однако известен и другой механизм формирования резистентности – в результате мутаций в V домене 23S рРНК рибосомальных белков L4 снижается сродство к антимикробным препаратам и формируется клиническая значимая устойчивость ко всем макролидам и линкозамидам. Данным механизмом резистентности, по-видимому, объясняются практически идентичные показатели резистентности *Str. pneumoniae* к эритромицину 27,6±3,0 %, азитромицину 23,8±6,6 %, кларитромицину 26,5±7,6 %.

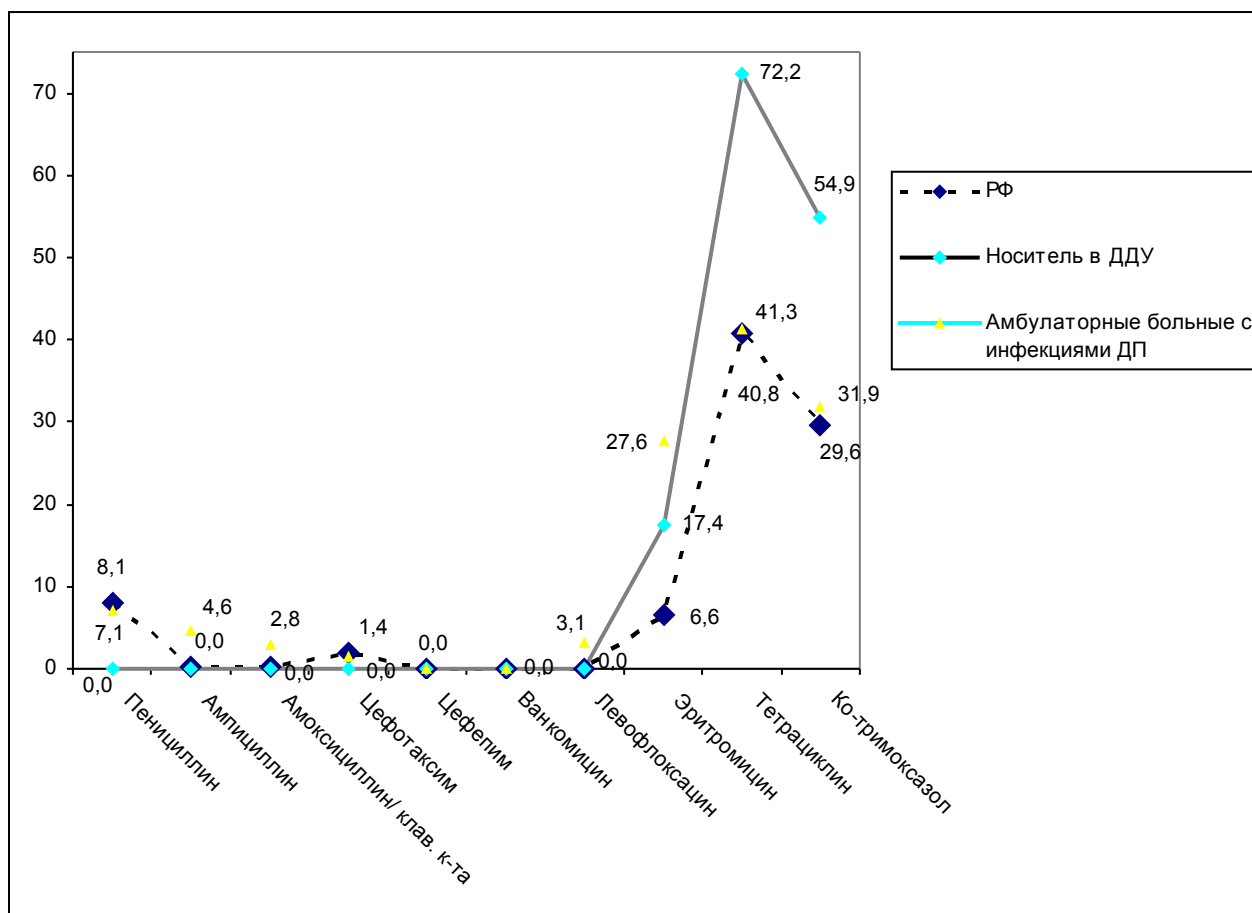


Рис. 1.8 Резистентность штаммов *Str. pneumoniae* к АМП в РФ и ДФО, полученных от детей из детских дошкольных учреждений (ДДУ), амбулаторных больных с внебольничными инфекциями дыхательных путей, %.

При сравнении уровней резистентности *Str. pneumoniae* в РФ с данными полученными в выше указанном исследовании, обращает внимание отличие по частоте выделения резистентных штаммов к макролидным антибиотикам. Так в среднем по РФ уровень резистентности *Str. pneumoniae* к эритромицину составляет 6,6 %.

В Хабаровском крае по сравнению с РФ отмечается более высокая частота резистентности *Str. pneumoniae* к ампициллину $4,6 \pm 1,4$ % и амоксициллину / клавулановой кислоте $2,8 \pm 1,4$ %, по сравнению с показателями полученных в РФ соответственно по 0,3%, без выявления достоверных отличий ($p > 0,05$).

S.pyogenes.

S.pyogenes и стрептококк группы В (*S.agalactiae*) всегда чувствительны к пенициллинам и цефалоспорином.

Haemophilus influenzae

Устойчивость *H. influenzae* к антимикробным препаратам не является терапевтической проблемой в регионе, так как из 33 клинических штаммов не был обнаружен не один штамм *H. influenzae* резистентный к защищенным аминопенициллинам, цефалоспорином II-IV поколений, фторхинолонам. В то же время показатели резистентности к ампициллину составляют $6,7 \pm 6,4$ %, тетрациклину $12,5 \pm 11,7$ % и эритромицину $18,8 \pm 9,8$ %.

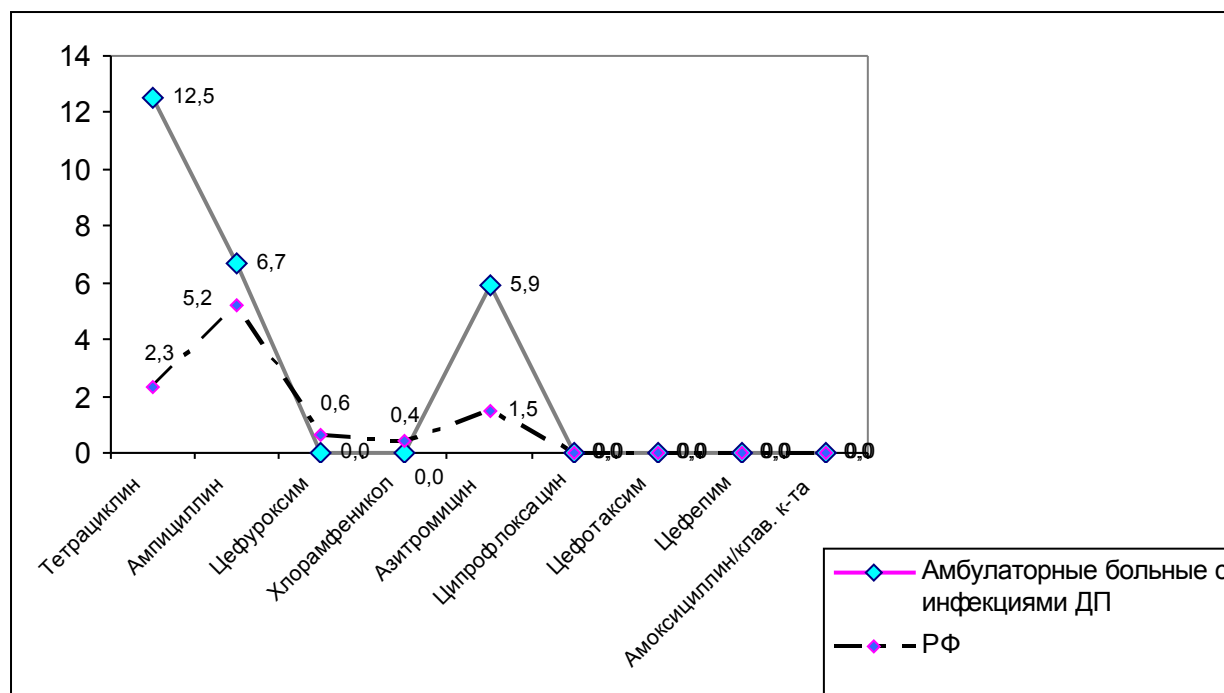


Рис. 1.9 Резистентность *H. influenzae* к антимикробным препаратам в ДФО и РФ.

В публикациях посвященных вопросам устойчивости микроорганизмов к АМП встречаются разноречивые сведения о высокой частоте устойчивости *H. influenzae* к ряду антибактериальных препаратов, в том числе к аминопенициллинам, цефалоспорином и макролидам. Так резистентность к ампициллину в Испании составляет 30,6 %, а Германии 0,6 %. По данным отечественных авторов резистентность колеблется от 5,2 % до 12,8 %. Таким образом, полученные результаты резистентности *H. influenzae* к ампициллину в Хабаровском крае достоверно не отличается от данных представленных исследователями по РФ ($p > 0,05$) (рис. 1.9).

Лечение острых внебольничных пневмоний.

Очевидно, что, рекомендации по ведению больных ОВП не могут быть универсальными (подобно, рекомендациям по ведению больных бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких), поскольку в каждой стране (и даже в каждом регионе) следует учитывать актуальную эпидемиологию резистентности наиболее распространенных респираторных патогенов и сложившуюся политику антимикробной терапии. В настоящее время вряд ли найдется еще одно заболевание/патологическое состояние, которому было бы посвящено такое количество рекомендаций: только в период с 1996 по 2002 г. было издано более 18 рекомендательных документов по ведению больных с ОВП. Это рекомендации:

- Центров по контролю и профилактике заболеваний США,
- Канадского общества инфекционных болезней
- Канадского торакального общества,
- Американского общества инфекционных болезней,
- Американского торакального общества,
- Торакального общества Латинской Америки,
- Южноафриканского пульмонологического общества и исследовательской

- группы по изучению антибиотиков,
- Испанского торакального общества,
- Германского респираторного общества,
- Германского общества по химиотерапии им. Paul Erlich,
- Британского торакального общества,
- Французского общества инфекционных болезней,
- Японского респираторного общества,
- Филиппинского общества микробиологии и инфекционных болезней,
- Медицинского университета и главного госпиталя Гонконга,
- Медицинской академии Сингапура,
- Рабочей группы Саудовской Аравии по изучению внебольничной пневмонии,
- Австралийские терапевтические рекомендации.

Выбор антимикробных препаратов для лечения ОВП во всех рекомендациях различен. Так в качестве стартового антибиотика, для лечения больных с внебольничной пневмонией в амбулаторно-поликлинических условиях будет амоксициллин, а альтернативными антимикробными препаратами эритромицин и кларитромицин, в соответствии с рекомендациями Британского торакального общества 2001г.. В рекомендациях Американского торакального общества 2001г., в качестве стартовых антибиотиков в отсутствии факторов риска указаны азитромицин, кларитромицин или доксициклин. У больных с факторами риска препаратами выбора будут β -лактамы совместно с макролидами или респираторные хинолоны – левофлоксацин. Доксициклин, макролиды или респираторные хинолоны – левофлоксацин, предлагаются в качестве стартовой антимикробной терапии рекомендациями Американского общества инфекционных болезней 2000г.. В рекомендациях центра по контролю и профилактике заболеваний США 2000г. препаратами выбора будут являться макролиды, доксициклин, или β -лактамы, а альтернативными препаратами респираторные хинолоны (таб. 1.10).

Таблица 1.10

Рекомендации по выбору стартовой АМТ у больных с острой внебольничной пневмонией

Британского торакального общества (2001)	Американского торакального общества (2001)	Американского общества инфекционных болезней (2000)	Центров по контролю и профилактике заболеваний (США) (2000)
<i>Антибиотики выбора</i>			

Амоксициллин	В отсутствие факторов риска: азитромицин, кларитромицин или доксициклин	Доксициклин, макролиды или «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин и др.)	Макролиды, доксициклин или /3-лактамы
	При наличии факторов риска: β -лактамы + макролиды, «респираторные» фтор-хинолоны		
Альтернативные антибиотики			
Эритромицин, кларитромицин	-	-	«Респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин и др.)

Единство взглядов наблюдается в вопросе о целесообразности «атипичного» антибактериального прикрытия, т.е. применения комбинации β -лактама и макролида или монотерапии «респираторным» фторхинолоном, поскольку данная лечебная тактика ассоциируется с лучшими исходами заболевания. Тем не менее, несмотря на использование практически одних и тех же источников, авторы разных рекомендаций часто приходят к противоречивым заключениям.

Авторы современных национальных и международных руководств по ведению ОВП у взрослых воздерживаются от конкретных рекомендаций относительно длительности антибактериальной терапии, предлагая учитывать такие прогностические факторы, как наличие сопутствующих заболеваний и бактериемии, степень тяжести ОВП в момент начала лечения. Вместе с тем, например, в рекомендациях Британского торакального общества указано, что продолжительность лечения пневмонии, вызванной *S.pneumoniae*, обычно составляет 7 дней, в рекомендациях Американского торакального общества 7-10 дней, в рекомендациях Американского общества инфекционных болезней в течении 74 часов после нормализации температуры тела. При микоплазменной, хламидийной и легионеллезной ОВП длительность антимикробной терапии составляет 10 дней, 10-14 дней, 14 дней и более, соответственно.

Другим примером является различные подходы к проведению рентгенографии органов грудной полости, в частности, эксперты Британского торакального общества полагают, что нет необходимости проводить рентгенографию органов грудной клетки большинству амбулаторных больных ВП, но исследование обязательно для всех госпитализированных пациентов. В рекомендациях Американского торакального общества, наоборот, указано, что если рентгенография органов грудной клетки доступна, то выполнение ее обязательно для всех пациентов.

Однако имеются и точки соприкосновения, свидетельствующие о полном совпадении взглядов международных экспертов так, во всех рекомендациях подчеркивается, что до настоящего времени отсутствуют четкие доказательства влияния результатов микробиологических исследований мокроты (бактериоскопия, посев) на исходы ОВП, но эти исследования позволяют получить ценную информацию (этиологическая структура заболевания, эпидемиология

резистентности).

В то же время в международных рекомендациях из всего медикаментозного лечения освещены лишь принципы антибактериальной терапии, но в настоящее время большинство врачей при лечении пневмонии продолжают использовать разнообразные неантибактериальные препараты, такие как витамины, антигистаминные препараты, антиастматические средства, анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства, биогенные стимуляторы и минеральные добавки.

В настоящее время отсутствуют убедительные данные, обосновывающие целесообразность назначения иммуномодуляторов (за исключением филграстима), биогенных стимуляторов, витаминов, антигистаминных препаратов, а также длительного применения НПВС и ненаркотических анальгетиков при лечении больных пневмонией. Эффективность и безопасность большинства из них не подтверждены результатами рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований, поэтому необходимо их дальнейшее проведение с целью изучения роли этих препаратов, в связи с этим их нельзя рекомендовать для лечения данной патологии. К тому же добавление этих препаратов к адекватной антибиотикотерапии приводит к существенному увеличению стоимости лечения, повышению риска развития нежелательных реакций на лекарственные препараты и уменьшению желания больных получать такое лечение. Таким образом, антибиотикотерапия остается единственным научно обоснованным методом лечения пневмонии.

Пути введения антимикробных препаратов.

В лечении амбулаторных форм внебольничной пневмонии предпочтение следует отдавать АМП для приема внутрь. Однако, при тяжелом течении инфекций АМП необходимо вводить в/в. В последнем случае высокоэффективной является и ступенчатая терапия. Переход следует осуществлять при стабилизации течения или улучшении клинической картины заболевания (в среднем через 2-3 дня от начала лечения).

Длительность терапии.

При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта бывает достаточно 7—10 дней. При установленной стафилококковой этиологии пневмонии продолжительность антибактериальной терапии должна быть увеличена до 10-14 дней.

При наличии клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной, хламидийной или легионеллезной пневмонии продолжительность антибактериальной терапии должна быть большей из-за риска рецидива инфекции - 2-3 нед.

В любом случае сохранение отдельных клинических, лабораторных и/или рентгенологических признаков не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В большинстве случаев разрешение этих признаков происходит самостоятельно с течением времени.

Выбор антимикробных препаратов

При лечении пациентов с внебольничной пневмонией следует дифференцированно подходить к выбору АМП с учетом возраста, тяжести состояния, наличия сопутствующих заболеваний, места нахождения пациента (на дому, в общей палате стационара, в ОРИТ), предшествующей антимикробной терапии, применения

глюкокортикоидов и др. Можно выделить несколько основных критериев, на которых базируется эмпирический выбор антибактериальной терапии при пневмониях (таб. 1.11, 1.12).

Критерий 1.

Выбор препарата основан на классификации пневмоний на внебольничные и госпитальные. Спектр наиболее вероятных возбудителей при этих двух формах заболевания и их чувствительность к антибиотикам принципиально отличаются, что, соответственно, требует назначения различных антибактериальных препаратов. При внебольничных пневмониях - это пенициллины (особенно в сочетании с ингибиторами β -лактамаз) и макролиды.

Критерий 2.

Другой критерий для рационального эмпирического выбора антибиотика, важность которого также подтверждена результатами массовых эпидемиологических исследований, - это возраст больного: моложе или старше 60 лет.

Критерий 3.

Следующий критерий для выбора антибактериальной терапии чрезвычайно важен - это тяжесть заболевания. Если при легком течении у врача есть время для подбора и оценки эффективности антибиотика в течение 3-х дней, то при тяжелом состоянии этого времени нет - больной может погибнуть во время “интеллектуальных упражнений” врача по подбору антибактериального препарата. Следовательно, при тяжелом состоянии пациента лечение следует сразу же начинать с назначения антибиотика или комбинации препаратов, спектр активности которых включает всех возможных возбудителей.

Таблица 1.11

Выбор антибактериальных препаратов у детей с ОВП

Возраст	Наиболее частые возбудители	Препарат выбора	Альтернативный препарат
Новорожденные	Стрептококк группы В, Enterobacteriaceae (E.coli и др.)	АМП+АГ (в т.ч. при листериозе), АМО/КК или АМП/СУЛ±АГ	Цефотаксим ± АГ ± АМП
1 — 3 мес	Вирусы, Enterobacteriaceae (E. coli и др.), H.influenzae, S. trachomatis, S.aureus	АМО/КК, АМП/СУЛ, АМП+Макролид	ЦС II-III
3 мес - 5 лет	Вирусы, S. pneumoniae, H. influenzae	Внутрь: АМО, АМО/КК, макролид	Внутрь: ЦС-II, эритромицин. Парентерально: АМП, ЦС II-III
> 5 лет	S.pneumoniae, M. pneumoniae, S. pneumoniae	Внутрь: АМО, макролид	Внутрь: АМО/КК, ЦС-II Парентерально: пенициллин, ЦС II-III, линкосамиды
Осложненная ВП (плеврит, деструкция)	S.pneumoniae, H.influenzae, Enterobacteriaceae, S.aureus	Парентерально: АМО/КК, АМП/СУЛ	Парентерально: ЦС II-IV, цефазолин + АГ, линкосамиды + АГ, карбапенемы

АГ - аминогликозиды, АМП - ампициллин, АМО - амоксициллин, КК - клавулановая кислота, СУЛ - сульбактам, ЦС II-IV - цефалоспорины II-IV поколений: II - цефуроксим, III - цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, IV - цефепим

Таблица 1.12

Выбор антибиотиков при внебольничной пневмонии у взрослых

Особенности нозологической формы	Основные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Нетяжелое течение, возраст до 60 лет без сопутствующих заболеваний. <i>Лечение на дому.</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ S.pneumoniae ✓ M.pneumoniae ✓ H.influenzae ✓ C.pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Амоксициллин. ➤ Мидекамицина ацетат. ➤ Джозамицина. ➤ Азитромицин. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Амоксициллин/клавуланат. ➤ Офлоксацин. ➤ Доксициклин.
Нетяжелое течение у пациентов с факторами риска АРП или грамотрицательной микрофлоры (возраст 65 лет и старше, ССЗ или бронхолегочные заболевания, терапия АМП в течение предшествующих 3 мес и др.). <i>Лечение на дому.</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ S.pneumoniae ✓ M.pneumoniae ✓ H.influenzae ✓ C.pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Амоксициллин / клавуланат. ➤ Цефуроксим аксетил + макролид. ➤ Офлоксацин. ➤ Доксициклин. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ампициллин / сульбактам в/м. ➤ Цефтриаксон в/м.
Нетяжелое течение, возраст до 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями. <i>Лечение в отделении общего профиля.</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ S.pneumoniae ✓ M.pneumoniae ✓ H.influenzae ✓ Enterobacteriaceae ✓ Legionella spp. ✓ C.pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Бензилпени-циллин в/м, ➤ Ампициллин в/м + макролид. ➤ Ампициллин / сульбактам в/м + макролид. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Цефтриаксон в/м + макролид. ➤ Цефотаксим в/м + макролид. ➤ Офлоксацин в/в. ➤ Левофлоксацин в/в.
Тяжелое течение независимо от возраста. <i>Лечение в ОРИТ.</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ S.pneumoniae ✓ Legionella spp. ✓ Enterobacteriaceae ✓ S.aureus ✓ C.pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ампициллин / сульбактам в/м + макролид. ➤ Амоксициллин / клавуланат в/в + макролид; ➤ Цефтриаксон в/м + макролид. ➤ Цефотаксим в/в + макролид. ➤ Цефепим в/в + макролид. ➤ Левофлоксацин + цефотаксим или цефтриаксон. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Офлоксацин в/в. ➤ Левофлоксацин в/в. ➤ Меропенем

Прогностически очень важным является быстрое, не позже 4 ч после постановки диагноза, начало антимикробной терапии.

Критерии прекращения антибиотикотерапии:

- 3-4 дня нормальной температуры тела (менее 37,5°C);
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие лейкоцитоза;
- положительная динамика основных симптомов заболевания.

В ряде случаев выбор антимикробных препаратов зависит и от определенных клинических ситуаций. Во многом это обусловлено изменением этиологического агента. В связи с этим данной категории пациентов требуется коррекция режимов дозирования и особый подход к выбору стартовой эмпирической антибактериальной терапии (таб. 1.13).

Таблица 1.13

Выбор антибактериального препарата в особых клинических случаях при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей

Клинические ситуации	Возбудители	Препараты 1 ряда
Алкоголизм Сахарный диабет	Enterobacteriaceae S.pneumoniae	Амоксициллин/клавуланат Цефтриаксон Левофлоксацин Моксифлоксацин
Деструкция Абсцедирование	S.aureus Анаэробы K.pneumoniae	Амоксициллин/клавуланат Цефтриаксон + линком (клиндамицин) Моксифлоксацин
Бронхоэктазы Муковисцидоз	P. aeruginosa S.aureus	Ципрофлоксацин Цефтазидим
ВИЧ-инфицированные	Enterobacteriaceae P. carinii	Ко-тримоксазол фторхинолон

Особенности лечения инфекций НДП при беременности.

При проведении антибактериальной терапии у беременных женщин следует учитывать соотношение эффективности и безопасности препаратов. Недопустимо применение фторхинолонов в течение всего периода беременности, ко-тримоксазола в I и III триместрах, а метронидазола - в I триместре беременности. Аминогликозиды можно использовать только по жизненным показаниям. При назначении макролидов предпочтение следует отдавать спирамицину, джозамицину, азитромицину, нельзя применять кларитромицин.

Типичные ошибки при ведении больных с инфекциями нижних дыхательных путей.

В лечебно – профилактических учреждениях довольно часто лекарственные средства назначаются не на основании стандартов оказания медицинской помощи, а

врач руководствуется социальным положением пациента, собственным опытом и сложившимся стереотипом лечения. В этой связи необходимо предостеречь практикующих врачей от наиболее распространенных ошибок при проведении антибактериальной терапии у больных с инфекциями нижних дыхательных путей. Это позволит избежать нерациональной фармакотерапии и сократить затраты на оказание медицинской помощи пациентам (таб. 1.14).

Таблица 1.14

Типичные ошибки при антибиотикотерапии инфекций НДП

По выбору препарата	
Гентамицин при внебольничной пневмонии	Аминогликозиды неактивны в отношении пневмококка и атипичных микроорганизмов
Ампициллин внутрь при внебольничной пневмонии	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Ко-тримоксазол при внебольничной пневмонии	Распространенность в России резистентных <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i> , частые кожные аллергические реакции, наличие более безопасных препаратов
Рутинное назначение нистатина	Отсутствие доказательств клинической эффективности нистатина при кандидозе у пациентов без иммунодефицита, необоснованные экономические затраты
По срокам начала антибиотикотерапии	
Позднее начало антибиотикотерапии	Назначение АМП позже 4 ч после установления диагноза внебольничной пневмонии ведет к увеличению смертности
По длительности терапии	
Частая смена АМП в процессе лечения, "объясняемая" опасностью развития резистентности	Показания для замены АМП:
	а) клиническая неэффективность, о которой можно судить через 48-72 ч терапии;
	б) развитие серьезных НПР, требующих отмены АМП;
	в) высокая потенциальная токсичность АМП (например, аминогликозидов), ограничивающая длительность их применения
Продолжение антибиотикотерапии при сохранении отдельных рентгенологических и/или лабораторных изменений вплоть до их полного исчезновения	Основным критерием отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов. Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является абсолютным показанием к продолжению антибиотикотерапии

Глава 2. Инфекционные заболевания кишечника.

Под диареей понимают изменение нормальной характеристики фекалий, проявляющееся увеличением содержания жидкости, объема, или частоты дефекаций. Изменение консистенции (разжижение) фекалий и увеличение частоты стула до 3 и более раз в сутки часто используется в качестве определения диареи при проведении эпидемиологических исследований.

Инфекционная диарея – это диарея, обусловленная инфекционными причинами, часто сопровождающаяся тошнотой, рвотой или схваткообразными болями в животе.

Инфекционная диарея занимает второе место по заболеваемости и смертности во всем мире. Только в США ежегодно регистрируется 211–375 млн. случаев заболеваний, протекающих с синдромом диареи, являющихся причиной 1,8 млн. госпитализаций и 3100 летальных исходов. Из числа летальных исходов 51% приходится на пациентов в возрасте старше 74 лет, 27% – в возрасте 55–74 лет, 11% – на детей в возрасте до 5 лет. Частота заболеваний кишечными инфекциями, оцененная в расширенных проспективных исследованиях за последние 50 лет в США, составляет от 1,2 до 1,9 случая на 1 человека в год. Самая высокая заболеваемость регистрируется у детей раннего возраста: 2,46 случая заболевания в год на 1 ребенка в возрасте до 3 лет. Наибольший ее подъем – в зимнее время, в период, когда в качестве возбудителей преобладают ротавирусы и другие энтеропатогенные вирусы. У детей в возрасте до 3 лет, посещающих детские дошкольные учреждения, заболеваемость еще выше и составляет 5 случаев на 1 ребенка в год.

Во всем мире летальных исходов, обусловленных диареей, насчитывается 3,1 млн. в год (более 8400 случаев в день), большинство из них составляют дети раннего возраста в развивающихся странах.

Клинические синдромы диарей

Наиболее оптимальным с позиции выбора тактики ведения больных с инфекционной диареей является выделение этиологического агента. Однако, во многих странах (особенно развивающихся), где диарея является высокоэндемичным заболеванием, нет адекватных условий для проведения микробиологической диагностики (дети часто получают лечение на дому или в амбулаторных условиях, где рутинные микробиологические исследования не проводятся и целая группа возбудителей (различные виды *Escherichia coli*) не может быть идентифицирована рутинно даже в хорошо оснащенных микробиологических лабораториях). В то же время определение возбудителя обычно занимает 48 часов и более. При этом ко времени выдачи результатов, потенциальное влияние антимикробной терапии на течение заболевания заметно снижается.

В этой связи, с целью выбора тактики лечения, часто выделяют 3 клинических синдрома: водянистую и кровянистую (или дизентериеподобную) диарею, системные проявления кишечных инфекций. Эти синдромы различаются по патофизиологии, клиническим проявлениям и лечению (таб. 2.1).

Таблица 2.1

Клинико-лабораторные характеристики и этиология инфекций кишечника

Клинико-лабораторные характеристики	Этиология	
<p><i>"Водянистая диарея"</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Обильный жидкий стул умеренной частоты. ➤ Признаки воспаления в фекалиях (лейкоциты) отсутствуют. 	Бактерии	<i>V. Cholerae</i> Энтеротоксигенные <i>E.coli</i> Энтеропатогенные <i>E.coli</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>C.perfringens</i> <i>S.aureus</i>
	Вирусы	<i>Rotavirus</i>
	Простейшие	<i>G.lamblia</i> <i>C.parvum</i>
<p><i>"Кровянистая" диарея (дизентериеподобный синдром)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Частый скудный стул, болезненная дефекация, тенезмы. ➤ В фекалиях примеси крови, слизи, лейкоциты. 	Бактерии	<i>Shigella spp.</i> Энтероинвазивные <i>E.coli</i> Энтерогеморрагические <i>E.coli</i> <i>V.Parahaemolyticus</i> <i>S.enteritidis</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>C. difficile</i>
	Простейшие	<i>E.histolytica</i>
<p><i>Брюшной тиф и инфекции с преобладанием общей симптоматики</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Диарея различной степени тяжести. ➤ Бактериемия. ➤ Признаки генерализованной инфекции. ➤ Возможны внекишечные очаги (менингит, пневмония и эмпиема плевры, эндокардит и перикардит, артрит, абсцессы печени, селезенки, мягких тканей, пиелонефриты) 	Бактерии	<i>S.typhi</i> <i>S.paratyphi A, B, C</i> <i>Y.enterocolitica</i> <i>Y.pseudotuberculosis</i> <i>C.jejuni</i>

"Водянистая" диарея.

Водянистая диарея обычно является невоспалительным процессом, который возникает вследствие нарушения всасывания и увеличения секреции жидкости в тонком кишечнике, для неё не характерны инвазия и цитотоксические эффекты в отношении кишечного эпителия. Возбудителями подобных синдромов являются токсин-продуцирующие микроорганизмы (например энтеротоксигенные *E.coli* и *V.cholerae*), нарушающие абсорбционные процессы в тонком кишечнике. Вирусы (в частности ротавирусы) также являются частой причиной синдрома водянистой диареи у детей. В отличие от *V.cholerae*, они не вырабатывают токсин, но диарея также имеет невоспалительный характер.

"Кровянистая" диарея (дизентериеподобный синдром).

Дизентериеподобная или кровянистая диарея вызывается микроорганизмами, которые поражают толстый кишечник и приводят к деструкции (изъязвлению) эпителиального слоя. Деструкция сопровождается поражением капилляров, что приводит к появлению примеси крови в кале. Вследствие того, что микроорганизмы,

вызывающие данный тип диареи, являются инвазивными, в ответ на их внедрение развивается локальный и системный воспалительный процесс. Наиболее часто данный синдром вызывают *Shigella spp.* энтероинвазивные *E.coli*, *V.parahaemolyticus* и некоторые сальмонеллы (чаще *S.enteritidis*). Причиной развития патологических изменений в кишечнике является продукция цитотоксического токсина Шига и сходных токсинов, а также способность микроорганизмов к инвазии в клетки эпителия.

Системные проявления кишечных инфекций.

Кишечные патогены, основным фактором вирулентности которых является инвазивность, способны проникать в лимфоидную ткань кишечника и пролиферировать в этих локусах. В ряде случаев наблюдается выход микроорганизмов за пределы лимфоидной ткани и развитие бактериемии с соответствующей клинической картиной. Данная форма как правило может сочетаться с одним из вышеуказанных клиническим синдромом, но превалировать будут симптомы интоксикации. В качестве редких осложнений возможно формирование внекишечных очагов инфекции различной локализации.

В наибольшей степени способность к генерализации свойственна сальмонеллам тифопаратифозной группы.

Этиология, патогенез и клинико-лабораторная картина диареи в значительной степени связаны между собой, что позволяет со значительной долей вероятности обосновывать эмпирическую терапию до выявления этиологии микробиологическими методами.

Диарея путешественников.

Особый вид диареи, под которой понимают три и более случая неоформленного стула в сутки при перемене места постоянного жительства. Основными возбудителями могут быть все известные кишечные патогены в зависимости от их превалирования в отдельных географических регионах.

В настоящее время точная нозологическая форма устанавливается при этиологической расшифровке природы болезни. В качестве экспресс-методов используются латекс-агглютинация и РИФ. Ретроспективное уточнение этиологии болезни возможно при использовании метода «парных сывороток» и серологического анализа (РА, РНГА, РПГА, реже ИФА). Считается достаточным выявление диагностического титра, который в реакциях агглютинации (РА, РПГА, РНГА) превышает 1:200. Но основным доступным методом продолжает оставаться бактериологическое исследование фекалий, рвотных масс или промывных вод (при пищевой токсикоинфекции).

Для снижения экономических затрат и необоснованных исследований, не имеющих существенного диагностического значения, необходимо соблюдать следующие правила. Бактериологическое исследование для верификации возбудителей кишечных инфекций необходимо выполнять до начала антибактериальной терапии, а у госпитализированных больных в течении 3-х суток с момента госпитализации - «правило 3 дней». Исследования образцов испражнений, взятых у пациентов с диареей, после назначения антибиотиков или спустя 3 сут с момента госпитализации, дают очень низкие результаты при определении стандартных бактериальных возбудителей (*Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella*

spp. и др.).

Кроме указанных подходов, позволяющих ограничить число лабораторных исследований, более полезным, по мнению некоторых специалистов, будет проведение микробиологического скрининга только при относительно небольшом количестве кишечных инфекций, диарея при которых носит воспалительный (инвазивный) характер. В связи с тем, что именно при этих диареях микробиологический диагноз (выделение культуры, например *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp. или токсина, например, продуцируемого *C. difficile*) имеет наибольшее клиническое значение. Воспалительная природа диареи может быть заподозрена на основании наличия у пациента лихорадки, тенезмов, кровянистых испражнений (то есть преобладание в клинической картине болезни синдрома колита) и может быть подтверждена обнаружением при микроскопическом исследовании кала нейтрофильных лейкоцитов или определением довольно простым иммунологическим методом маркера нейтрофилов – лактоферрина. К недостаткам метода, основанного на детекции лактоферрина, относятся высокая стоимость одного исследования и возможность получения ложноположительных результатов у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Лечение инфекционных диарей.

Возрастающая угроза инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, наличие нежелательных реакций при применении антимикробных препаратов, суперинфекция, связанная с эрадикацией нормальной микрофлоры антибактериальными средствами, и возможность индукции антибиотиками некоторых факторов вирулентности у энтеропатогенов (например, индукция фторхинолонами фага, ответственного за продукцию шигеллезного токсина), заставляют тщательно взвешивать все за и против при решении вопроса об антимикробной терапии.

Существует только одна ситуация, при которой рекомендуется эмпирическое назначение антибиотиков без культурального исследования испражнений – это пациенты с диареей путешественников имеющие факторы риска.

В остальных случаях целесообразность проведения антимикробной терапии и ее характер полностью зависят от этиологии диареи и, соответственно, от особенностей диарейного синдрома. Существует ряд возбудителей диарей, при которых эффективность антимикробной терапии не была доказана:

- *Campylobacter jejuni*
- *Yersinia enterocolitica*
- Энтерогеморрагические *E.coli*
- Энтеротоксигенные *E.coli*

В то же время при обнаружении нижеуказанных возбудителей антибактериальная терапия абсолютно показана:

- *Shigella* spp.
- Энтероинвазивные *E.coli*
- Энтерогеморрагические *E.coli*
- *V.parahaemolyticus*
- *S.enteritidis*
- *Campylobacter* spp.

➤ *C. difficile*.

В этой связи при выборе антимикробных препаратов для лечения инфекционных диарей может использоваться два подхода: этиотропная антимикробная терапия и эмпирическая антимикробная терапия. Этиотропная антимикробная терапия может проводиться только в тех случаях когда выделен микроорганизм и определена чувствительность его к антимикробным препаратам, но к сожалению в амбулаторной службе этиотропная терапия практически никогда не проводится. В этой связи наиболее часто назначается антимикробная терапия – эмпирическая, основанная на клинических синдромах (рис. 2.1).

К сожалению, синдромальное лечение может способствовать избыточному потреблению антимикробных препаратов, так как они могут быть неэффективными в отношении всех возможных возбудителей. Несмотря на то, что дополнительные средства могут быть сохранены вследствие менее интенсивного использования диагностических тестов, в целом расходы могут возрасти из-за применения антибактериальных препаратов. Кроме того, избыточное использование последних может привести к возрастанию проблемы антимикробной резистентности.

Терапия «водянистой» диареи.

Вследствие того, что водянистая диарея не сопровождается инвазией тканей и возникает под действием токсинов или (часто) вызывается вирусами, антимикробная терапия обычно не назначается. Исключением являются тяжёлые инфекции, вызываемые *V.cholerae* O1 или *V.cholerae* O139, при которых назначение антибиотиков может снизить длительность и объём диареи на 50 %.

Необходимо также иметь в виду, что сальмонеллы могут вызывать как "водянистую" диарею, так и диарею с выраженными признаками воспаления, а также генерализованные процессы.

Основным подходом к лечению водянистой диареи является патогенетическая терапия, направленная на поддержание водно-электролитного баланса (пероральная или парентеральная регидратация).

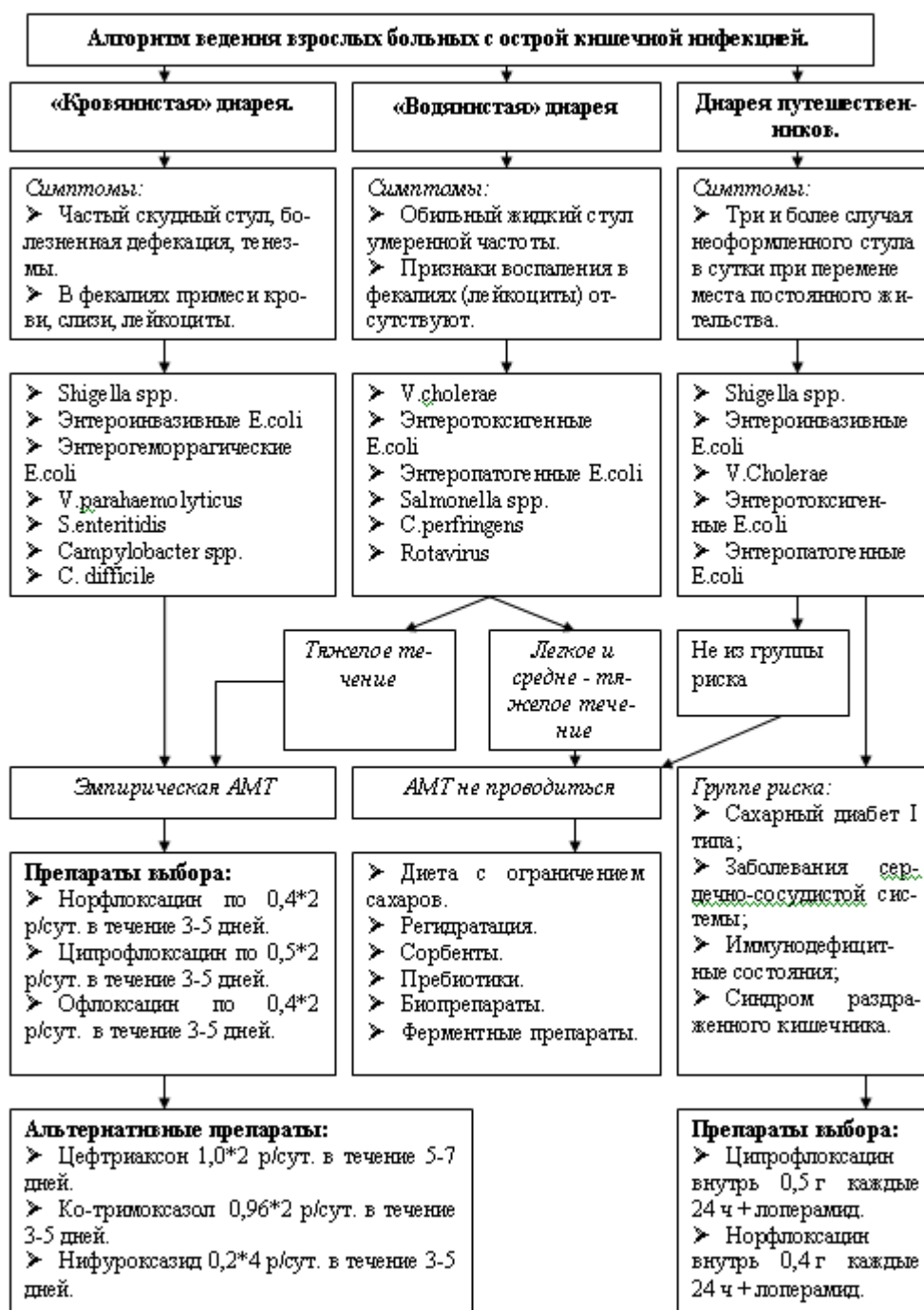


Рис. 2.1 Алгоритм выбора АМП у взрослых больных с кишечной инфекцией.

Эмпирическая терапия «кровянистой» диареи.

Лечение кровянистой диареи во многом зависит от географического положения региона, где она развилась. В большинстве развивающихся стран наиболее частыми возбудителями являются шигеллы, поэтому назначается соответствующая эмпирическая антимикробная терапия. Руководства ВОЗ по лечению диарей, принятые в настоящее время, также поддерживают этот подход. В большинстве развитых стран мира, шигеллёзы не так широко распространены, а наиболее частыми возбудителями являются энтерогеморрагические E.coli. Кровянистая диарея (присутствие крови, гноя, слизи и лейкоцитов в фекалиях), сопровождающаяся лихорадкой, скорее всего, вызвана патогенами, в отношении которых назначение

этиотропных препаратов может обеспечить клинический и бактериологический эффект. Активностью *in vitro* и подтвержденной клинической эффективностью при дизентериеподобном синдроме обладают: фторхинолоны, ко-тримоксазол, ампициллин, тетрациклины, налидиксовая кислота. Однако на территории России среди основных возбудителей острой диареи наблюдается высокая частота распространения приобретенной резистентности к ко-тримоксазолу, ампициллину и тетрациклинам.

Основываясь на данных об эффективности АМП при острой диареи, вызванной различными возбудителями, можно обосновать показания и схемы проведения эмпирической терапии.

Препаратами первого ряда являются:

- Норфлоксацин по 0,4 г*2 р/сут. в течение 3-5 дней.
- Ципрофлоксацин по 0,5 г *2 р/сут. в течение 3-5 дней.
- Офлоксацин по 0,4 г*2 р/сут. в течение 3-5 дней.

Альтернативные препараты:

- Цефтриаксон 1,0 г.*2 р/сут. в течение 5-7 дней.
- Ко-тримоксазол 0,96*2 р/сут. в течение 3-5 дней.

Эмпирическая терапия «Диареи путешественников».

Отношение к применению антимикробных препаратов при данной патологии не однозначно. Противники использования антимикробных препаратов ссылаются на возможные нежелательные побочные эффекты от лекарственных средств, редкое развитие патологии средней и тяжелой степени тяжести, а также на возможность быстрого достижения клинического эффекта в случае возникновения заболевания при проведении антимикробной терапии. В то же время в ряде исследований было показано, что назначение эмпирической терапии является более приемлемым с точки зрения соотношения стоимость/эффективность, чем антибактериальная терапия после начала заболевания. Последователи назначения эмпирической антибактериальной терапии при «диареи путешественников» ссылаются на уровни доказательности (А-1), однако уровни доказательности ориентированы не на целесообразность назначения антибиотиков, а на длительность заболевания *«Использование антимикробных препаратов при диареи путешественников взрослым - фторхинолонов, а детям – ко-тримоксазола, позволяет сократить длительность заболевания с 3–5 до 1–2 дней (А-1)».*

В связи с этим, эмпирическое применение антимикробных препаратов при «Диареи путешественников» в первую очередь показано лицам, относящимся к группе риска, у которых ее развитие может привести к тяжелым последствиям. К этой группе относятся лица с серьезной сопутствующей патологией:

- Сахарный диабет I типа;
- Заболевания сердечно-сосудистой системы;
- Иммунодефицитные состояния;
- Синдром раздраженного кишечника.

Таблица 2.2

Препараты выбора для лечения диареи известной этиологии

Возбудитель	Взрослые
-------------	----------

<i>Shigella</i> spp., Этероинвазивные <i>E.coli</i> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Plesiomonas</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Норфлоксацин по 0,4*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Ципрофлоксацин по 0,5*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Офлоксацин по 0,2*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Ко-тримоксазол по 0,96 г *2 р/сут. в течение 3-5 дней.
<i>Salmonella</i> spp.	При легких формах "водянистой" диареи антибиотики не показаны.
	<p>При тяжелых формах и у пациентов с сопутствующими заболеваниями - фторхинолоны (внутрь или парентерально).</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Норфлоксацин по 0,4*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Ципрофлоксацин по 0,5*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Офлоксацин по 0,2*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Цефтриаксон по 1,0-2,0*1 р/сут. в течение 5-7 дней.
<i>S.typhi</i>	➤ Ципрофлоксацин по 0,5*2 р/сут. в течение 10 дней.
<i>S.paratyphi</i> А, В, С	➤ Цефтриаксон по 2,0*1 р/сут. в течение 10 дней.
<i>Campylobacter</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Эритромицин по 0,5*4 р/сут. в течение 5 дней. ➤ Норфлоксацин по 0,4*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Ципрофлоксацин по 0,5*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Офлоксацин по 0,2*2 р/сут. в течение 3-5 дней.
<i>V.cholerae</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ципрофлоксацин 1,0 г однократно ➤ Норфлоксацин по 0,4 г*2 р/сут. в течение 3 дней. ➤ Доксициклин внутрь 0,3 г однократно
<i>V.parahaemolyticus</i>	Эффективность антибиотиков не доказана, возможно применение тетрациклинов, фторхинолонов
<i>E.coli</i> O157:H7	Целесообразность антибактериальной терапии не подтверждена, возможно ухудшение состояния
<i>Y.enterocolitica</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Норфлоксацин по 0,4*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Ципрофлоксацин по 0,5*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Офлоксацин по 0,2*2 р/сут. в течение 3-5 дней. ➤ Цефтриаксон по 1,0-2,0*1 р/сут. в течение 5-7 дней. ➤ Ко-тримоксазол по 0,96 г *2 р/сут. в течение 3-5 дней.

И данной категории пациентов после первого приступа «Диареи путешественников» показано:

➤ Ципрофлоксацин внутрь 0,5 г каждые 24 ч + лоперамид.

➤ Норфлоксацин внутрь 0,4 г каждые 24 ч + лоперамид.

Этиотропная терапия кишечных инфекций.

Этиотропная терапия кишечных инфекций как правило не вызывает затруднений. Выбор препаратов представлен в таблице 2.2.

Эмпирическая терапия кишечных инфекций у детей.

При оказании медицинской помощи детям с острыми кишечными инфекциями необходимо определить место оказания медицинской помощи. В соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.1117-02 показаниями для госпитализации являются:

- Клинические показания (все тяжелые и среднетяжелые формы болезни у детей в возрасте до 2 лет, а также у детей с отягощенным преморбидным фоном; случаи ОКИ у ослабленных и отягощенных сопутствующими заболеваниями лиц; затяжные и хронические формы болезни);
- Эпидемиологические показания (невозможность соблюдения противэпидемического режима по месту жительства; дети из учреждений закрытого типа – круглосуточного пребывания).

Показания для амбулаторного лечения являются:

- Возможность создания для ребенка адекватных условий ухода, питания, лекарственной терапии, санитарно-противоэпидемического режима в домашних условиях,
- Возможность обеспечить необходимый минимум обследования,
- Возможность организации ежедневного врачебного наблюдения,
- В остром периоде болезни - легкие, стертые (у всех) и среднетяжелые (у детей старше 2-х лет) формы острых кишечных инфекций.
- Все ОКИ в периоде реконвалесценции, даже при негладком его течении, (при отсутствии тяжести течения) при возможности соблюдения условий первых двух пунктов.

Так же как и у взрослых пациентов антимикробная терапия у детей является, как правило, эмпирической, и показанием к назначению антимикробных препаратов являются:

- Кишечные инфекции с «инвазивным» патогенезом действия возбудителя (колит, энтероколит, гастроэнтероколит) шигеллезной, сальмонеллезной, иерсиниозной, кампилобактериозной, эшерихиозной и неустановленной этиологии;
- Из этой группы острых кишечных инфекции: больным с тяжелой формой независимо от возраста, среднетяжелой формой – детям в возрасте до 2-х лет, легкой формой – детям до 1 года из группы «риска» (в связи с большой вероятностью негладкого течения болезни, генерализацией инфекции, тяжелого течения болезни).

Обычно на амбулаторном этапе антимикробные препараты назначают внутрь, реже используют антибиотики для парентерального введения. Если возникает необходимость в парентеральных антибиотиках, то лучше таких детей направить для лечения в стационар.

Эмпирическая терапия «водянистой» диареи.

При "водянистой" диарее, вызванной бактериями, продуцирующими энтеротоксины, а также вирусами и простейшими, антибактериальная терапия не показана. Антимикробная терапия показана только при холере с целью сокращения периода бактериовыделения и предотвращения распространения возбудителя в окружающей среде. В случаях у пациентов с диареей, сопровождающейся лихорадкой, в тяжелом состоянии, следует назначать эмпирическое лечение, но

только после взятия испражнений для исследований.

При водянистых диареях, особенно при подозрении на вирусную природу острой кишечной инфекции проводится:

- Диета с ограничением сахаров.
- Регидратация.
- Сорбенты.
- Пребиотики.
- Биопрепараты.
- Ферментные препараты.

Учитывая анатомо-физиологические особенности детей, у них в отличие от взрослых пациентов, как правило, развивается дегидратация, поэтому в их лечении решающее значение будет проведение регидратации. В подавляющем большинстве случаев она может проводиться пероральным введением раствора глюкозы или полиионных растворов, содержащих крахмал. ВОЗ рекомендует применять для оральной регидратации растворы следующей прописи: 3,5 г NaCl, 2,5 г NaHCO₃ (или 2,9 г цитрата натрия), 1,5 г KCl и 20 г глюкозы или ее полимеров (например, 40 г сахарозы или 4 столовые ложки сахара, или 50–60 г вареного риса, кукурузы, сорго, проса, пшеницы или картофеля) на 1 л воды. Это позволяет получить раствор, содержащий приблизительно 90 ммоль Na, 20 ммоль K, 80 ммоль Cl, 30 ммоль HCO₃ и 111 ммоль глюкозы. Расчеты объемов жидкости для проведения оральной регидратации в течение первых 6-8 часов представлены в таблице 2.3:

Таблица 2.3

Объем жидкости для оральной регидратации

Масса тела ребенка в кг.	Возраст ребенка	Степень обезвоживания	
		Легкая	Средняя
3 - 4	1-2 мес	120 - 200	300 - 400
5 - 6	3-4 мес	200 - 300	500 - 600
7 - 8	6-9 мес	300 - 400	700 - 800
9-10	1-2 года	400 - 500	900 - 1000
11-12	2-3 года	450 - 600	1000 - 1100
12-15	4-5 лет	500 - 750	1100 - 1300
16-25	6-9 лет	800 - 1200	1400 - 1600
25-40	10-14 лет	1200 - 1500	1600 - 2000

Помимо раствора, рекомендованного ВОЗ, можно использовать один из готовых растворов для оральной регидратации (цитроглюкосалан, регидрон, гастролит) (таб. 2.4). Количество выпитой жидкости должно в 1,5 раза превышать потери ее с испражнениями и мочой.

Таблица 2.4

Состав разных глюкозо-солевых растворов для оральной регидратации

Состав	Наименование раствора			
	Регидрон	Глюкосалан	Оралит	Гастролит
Натрия хлорид, грамм	3,5	3,5	3,5	1,75

Натрия бикарбонат, грамм	-	2,5	-	2,5
Натрия цитрат, грамм	2,9	-	4	-
Калия хлорид, грамм	2,5	1,5	2,5	1,5
Глюкоза (декстроза), грамм	10	20	40	14,5
Экстр. цветков ромашки, грамм	-	-	-	0,5
Вода, литр	1	1	1	1
Осмолярность, мосм/л	280	310	330	240

Эмпирическая терапия «кровянистой» диареи.

У детей этиология «кровянистой» диареи практически соответствует таковой у взрослых. Однако выбор лекарственных препаратов будет значительно отличаться (рис. 2.3). Большинство препаратов рекомендованных у взрослых, в частности фторхинолоны, запрещены у детей. В настоящее время существует огромное количество рекомендаций по использованию фторхинолонов у детей, хочется напомнить еще раз, «победителей не судят», но в случае возникновения нежелательных побочных реакций или неэффективности фармакотерапии, в суде доказать что назначение фторхинолонов было оправданным будет очень сложно. А указанные рекомендации не имеют никакой юридической силы, аналогичная ситуация отмечается и с однократным введением аминогликозидов. Помимо вышесказанного фторхинолоны у *E.coli* серовара 0-157 вызывают индукция фага, ответственного за продукцию шигеллезного токсина, что будет способствовать развитию гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Основными токсинами, способствующими развитию ГУС, называют шигатоксин (нейротоксин) возбудителей дизентерии и шигаподобный токсин 2 типа (веротоксин), обычно выделяемый кишечной палочкой серовара 0-157, впрочем его могут выделять и другие энтеробактерии. Считается, что у детей раннего возраста в капиллярах почечных клубочков рецепторы к этим токсинам представлены в наибольшей степени, что и способствует повреждению именно этих сосудов с последующим локальным их тромбированием из-за активизации свертывания крови. ГУС проявляется наиболее часто у детей в возрасте от 6 месяцев до 3-х лет в виде: гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности. Предшествует ОПН синдром острой кишечной инфекции. Через 3-5 дней от начала заболевания у детей наблюдается прогрессивное уменьшение диуреза вплоть до полной анурии. Эпизод гемолиза и гемоглобинурии у детей обычно просматривается и не диагностируется. В связи с этим своевременные лечебные действия, направленные на предупреждение блокады почечных клубочков и канальцев, выполняются не часто.

В этой связи в лучших клиниках мира показатель летальности в настоящее

время колеблется в пределах 2-10%, при использовании аппаратов «искусственной почки». В развивающихся странах летальность достигает 50-80%.

Ампициллин и ко-тримоксазол, которые длительное время использовались в качестве препаратов выбора, не являются таковыми в настоящее время в связи с распространённостью резистентности в различных странах мира. Кроме этого, другие препараты (сульфаниламиды, тетрациклины и хлорамфеникол) также потеряли своё значение в связи с аналогичной проблемой.

Налидиксовая кислота является "старым" хинолоном, эффективным в отношении штаммов шигелл, резистентных к ампициллину и ко-тримоксазолу. К сожалению, большинство штаммов *Shigella dysenteriae* типа 1 в настоящее время являются резистентными к данному препарату, хотя другие виды этого рода, в основном, сохраняют чувствительность. Данный препарат применяется в дозе 60 мг/кг/сутки в 4 приёма (максимальная суточная доза – 4 г) в течение 5 дней.

К неэффективным при шигеллёзах антимикробным препаратам относятся фуразолидон, гентамицин.

На основании выше изложенного *препаратами выбора* для эмпирической терапии «кровянистой» диареи у детей являются:

- Цефиксим 8 мг/кг/сут в 1-2 приема пер ос.
- Цефтибутен 9 мг/кг/сут в 1-2 приема пер ос.
- Цефтриаксон 50-75 мг/кг/сут в 1 введение в/м.

Альтернативные препараты:

- Азитромицин старше 12 мес. 10мг./кг/сут в 1 прием в течении 3-х дней; или в 1-й день 10мг./кг/сут в 1 прием, 2-5 день 5мг/кг/сут. в 1 прием.
- Ко-тримоксазол (Расчет по триметоприму, старше 2 мес – 6-8 мг/кг/сут в 2 приема пер ос).
- Нифуроксазид от 0 до 6 мес. 0,1*3 р/сут., от 6 мес. до 6 лет 0,1*4 р/сут., старше 6 лет 0,2*4 р/сут.
- Налидиксовая кислота с 2-х лет 55мг/кг/сут. в 3-4 приема.

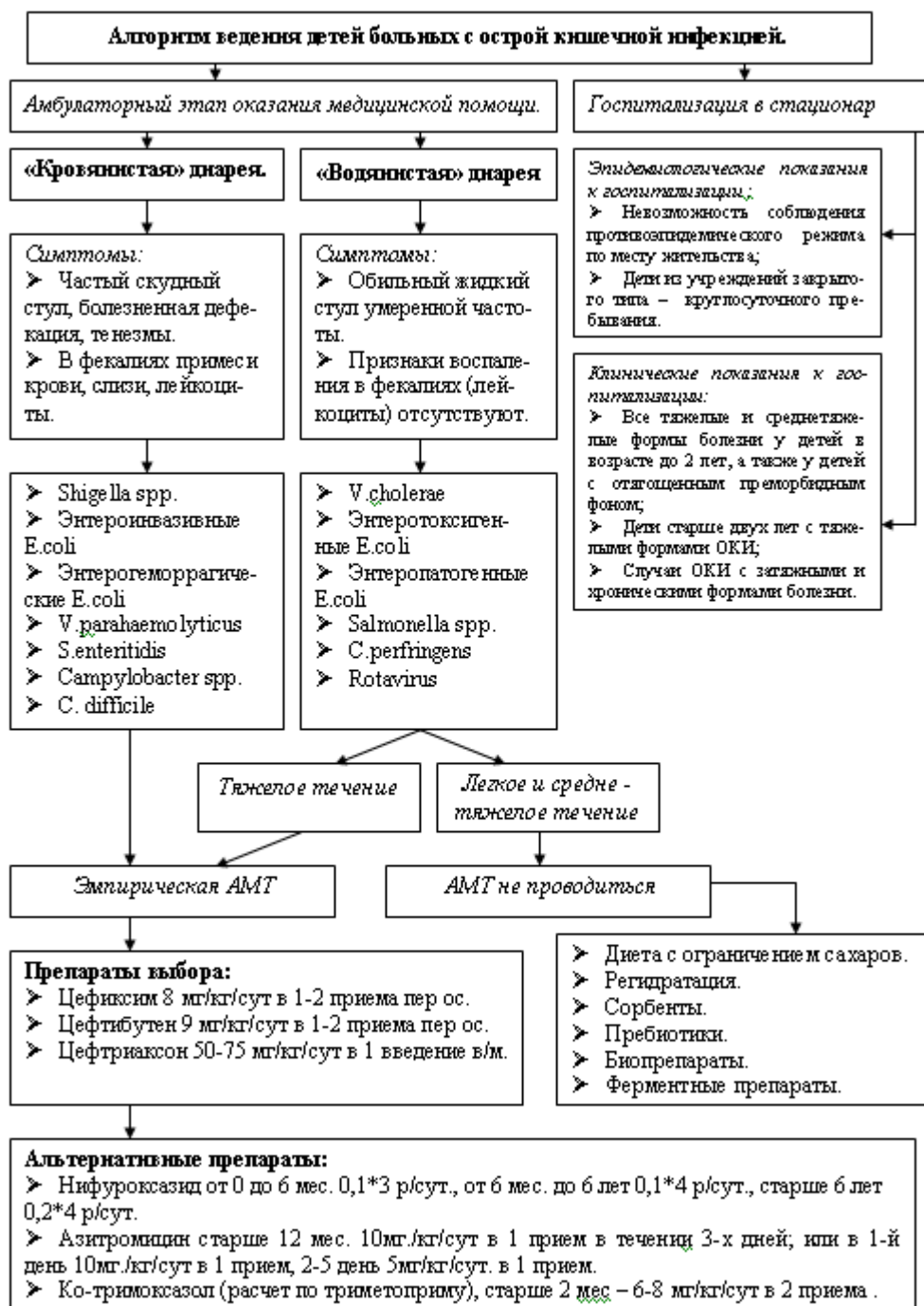


Рис. 2.3 Алгоритм выбора АМП у детей с кишечной инфекцией.

Эмпирическая терапия кишечных инфекций у беременных.

Отличительной чертой ведения беременных женщин с острыми кишечными инфекциями, является обязательное бактериологическое обследование. Принципы ведения беременных с «водянистой» диареей не отличаются от взрослых и детей. При данной форме антибактериальная терапия не проводится. При «кровянистой» диарее у беременных женщин в качестве препаратов первого ряда показаны:

- Цефиксим 0,4*1-2 р/сут.
- Цефтибутен 0,4*1 р/сут.

Альтернативные препараты:

- Азитромицин 0,5*1 р/сут. в течении 3-х дней.
- Цефотаксима натриевая соль по 1,0*3 р/сут. в/м.

Глава 3. Инфекции мочевыводящих путей.

Классификация инфекций мочевыводящих путей.

Согласно анатомической классификации, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) подразделяют на инфекции нижних и верхних отделов мочевыводящих путей. К инфекции нижних мочевыводящих путей относится острый цистит, уретрит. К инфекциям верхних отделов – острый и хронический пиелонефрит.

Неосложненные ИМП возникают при отсутствии обструкции в почках и мочевыводящих путях, мочекаменной болезни, поликистоза почек, аномалий развития и расположения почек, стриктур мочеточника, стриктур уретры, пузырно-мочеточникового рефлюкса, доброкачественной гиперплазии предстательной железы с нарушением пассажа мочи и т.д., а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

В полной мере к неосложненным инфекциям мочевыводящих путей относиться только острый цистит и острый пиелонефрит у небеременных женщин, без стриктурных уропатий и неврологических нарушений.

Осложненные ИМП возникают у пациентов с различными обструктивными уропатиями, на фоне инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения, с серьезными сопутствующим заболеванием (сахарный диабет, нейтропения). Осложненные ИМП могут приводить к развитию тяжелых гнойно-септических осложнений, бактериурии, сепсиса.

Важность выделения осложненных и неосложненных ИМП определяется разными подходами к лечению.

Острый цистит у взрослых

Острый цистит относится к наиболее распространенным заболеваниям, при оказании медицинской помощи в амбулаторно-поликлиническом звене. Встречаемость острого цистита у женщин составляет 0,5-0,7 эпизодов заболевания на 1 женщину в год. Распространенность острого цистита в России, по расчетным данным, составляет 26-36 миллионов случаев в год. Заболеваемость острым циститом у взрослых мужчин крайне низка и составляет 6-8 эпизодов в год на 10000 мужчин в возрасте 21-50 лет.

Риск развития острого цистита зависит от возраста, пола пациента, наличия сопутствующих заболеваний и патологии мочевыводящих путей. У женщин риск ИМП в 30 раз выше, чем у мужчин. Существенным фактором риска острого цистита у молодых женщин является частота половых актов и характер применяемых контрацептивов: частота возникновения острого цистита выше при использовании диафрагм и спермицидов.

Этиологические агенты вызывающие острый цистит.

Наиболее значимым международным проектом по изучению этиологических агентов вызывающих инфекции нижних мочевыводящих путей является проект «ECO-SENS-проект». В рамках мультицентрового исследования (ECO-SENS-проект 2000-

2002гг.), в котором приняло участие 240 центров в 16 странах Европы, было обследовано 1960 пациентов с неосложненной инфекцией нижних мочевых путей, от которых выделено 1463 патогенных штаммов микроорганизмов. Наиболее часто выделяемым микроорганизмом явилась *E.coli* выявленная у 77,7 % больных, *Proteus mirabilis* - 5,2 %, *Klebsiella spp.* - 2,8 %, другие *Enterobacteriaceae* - 3,9%, *Staphylococcus saprophyticus* - 4,6 %, другие микроорганизмы - у 5,8 % пациентов. Проведенное исследование выявило высокий уровень устойчивости в Европе уропатогенной *E.coli* к таким антибиотикам как ампициллин и ко-тримоксазол. Резистентность к фторхинолонам, нитрофуранам и фосфомицину по данным этого исследования была невысокой. Так же исследование ECO-SENS подтвердило предположение о существовании значительных географических отличий в уровне и характере антибиотикорезистентности (таб. 3.1).

Таблица 3.1

Резистентность штаммов *E.coli*, выделенных у взрослых с неосложненными внебольничными ИМП в некоторых странах Европы, данные исследования ECO-SENS, %

Страна	Ампициллин	Ко-тримоксазол	Ципрофлоксацин	Нитрофурантин	Фосфомидин
Бельгия	30,7	14,6	2,9	0,7	0,7
Франция	27,6	15,1	2,0	1,0	1,0
Германия	29	21	2,2	0,7	0
Нидерланды	28,7	10,3	2,1	1,0	0,5
Норвегия	23,8	11,3	0	0	1,2
Испания	53,9	25,7	14,7	4,2	0,5
Великобритания	37,2	12,2	0,6	0	0
По всем странам в среднем	29,8	14,8	2,3	1,2	0,7

В другом трехлетнем международном исследовании по изучению антибиотикорезистентности возбудителей острого неосложненного цистита (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis - ARESC study), которое было инициировано в сентябре 2003 года и закончено в июне 2006-го года (в исследовании приняли участие 61 медицинский центр из 10 стран, в том числе из Австрии - 3, Бразилии - 6, Франции - 10, Германии - 7, Венгрии - 4, Италии - 4, Нидерландов - 2, Польши - 6, Испании - 9 и из России - 10 клиник) также было определено, что в настоящее время ведущее место среди возбудителей неосложненной инфекции мочевых путей в разных странах мира занимает *E.coli* 76,3 %, далее *S.saprophyticus* 3,6 %, *Klebsiella pneumoniae* - 3,5 %, *Proteus mirabilis* 3,1 %, *Enterococcus faecalis* 3,0 %, *Citrobacter* - 1%, *Enterobacter* - 0,8 %, *Pseudomonas aeruginosa* - 0,2 %, другие энтеробактерии - 4,4 %, грамположительные - 3,7 % (рис. 3.1).

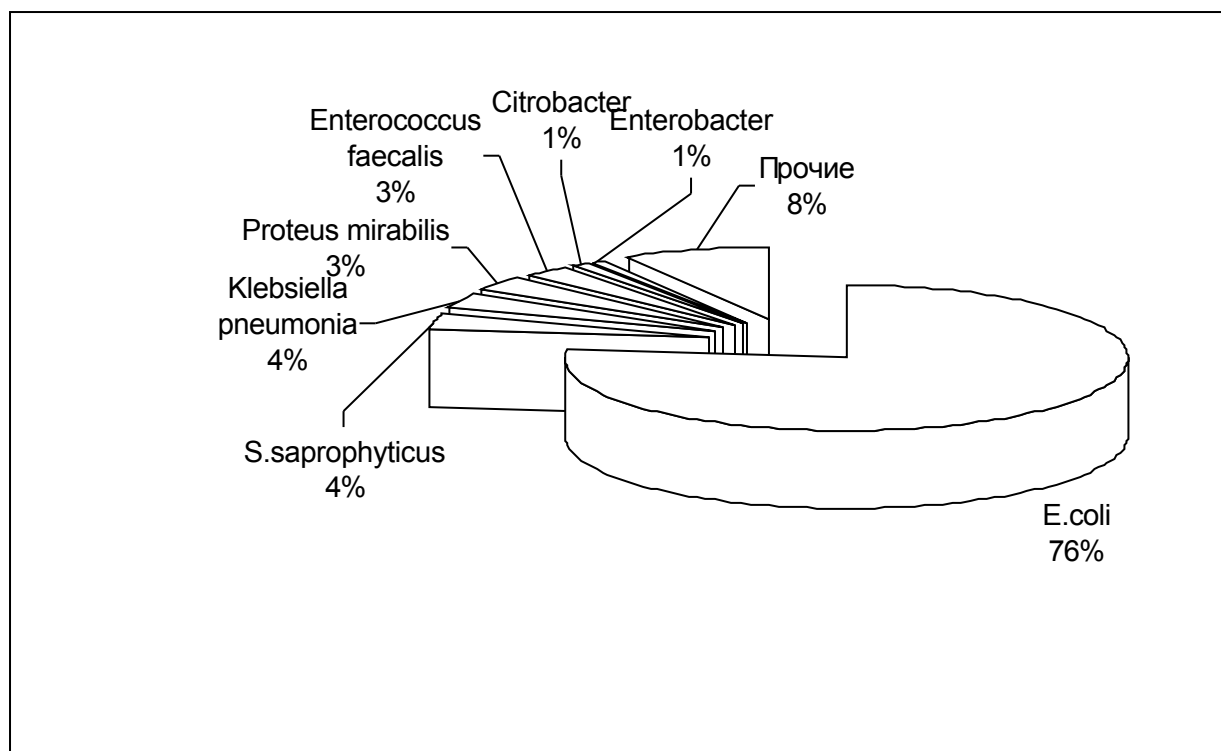


Рис. 3.1 Этиологическая структура возбудителей цистита по данным исследования ARESC (n=3254), %

При определении чувствительности к антибактериальным препаратам были получены сходные данные по уровню резистентных штаммов к ко-тримоксазолу и ампициллину по всем клиническим центрам (таб. 3.2).

Таблица 3.2

Резистентность штаммов E. coli, выделенных у взрослых с неосложненными циститами по результатам исследования ARESC, %

Антибактериальный препарат	% резистентных штаммов страна		
	Франция (n=331)	Испания(n=438)	Россия (n=146)
Ampicillin	45,2	75,9	67,1
Co-trimoxazole	14,4	38,2	28,1
Amoxiclav	13,4	36,8	24
Cefuroxime ax.	17,1	43,4	22,6
Nalidixic acid	8,7	33	16,4
Ciprofloxacin	2,3	13,6	10,3
Nitrofurantoin	3	9,4	4,1
Fosfomycin	1	0,9	1,4

Суммарные показатели резистентности E.coli (n=1562) демонстрировали достаточно высокие уровень резистентных штаммов к налидиксовой кислоте,

амоксиклаву и цефуроксиму от 10 до 20% (рис. 3.3). Низкий уровень (<10%) резистентных штаммов зафиксирован к препаратам: фосфомицину трометамолу, нитрофуранам, фторхинолонам (ципрофлоксацину) и мециллинам (полусинтетический пенициллин - в России не зарегистрирован). Самый низкий уровень резистентных штаммов к фосфомицину можно объяснить тем, что этот антибиотик применяется только для лечения бактериального цистита, в монодозе, т.е. очень коротко и в пище у животных он не используется, как другие антибиотики. Плазмидная передача генов резистентности редкая (менее 2%) и нет ко-селекции с ампициллином, цефалотином, тетрациклином.

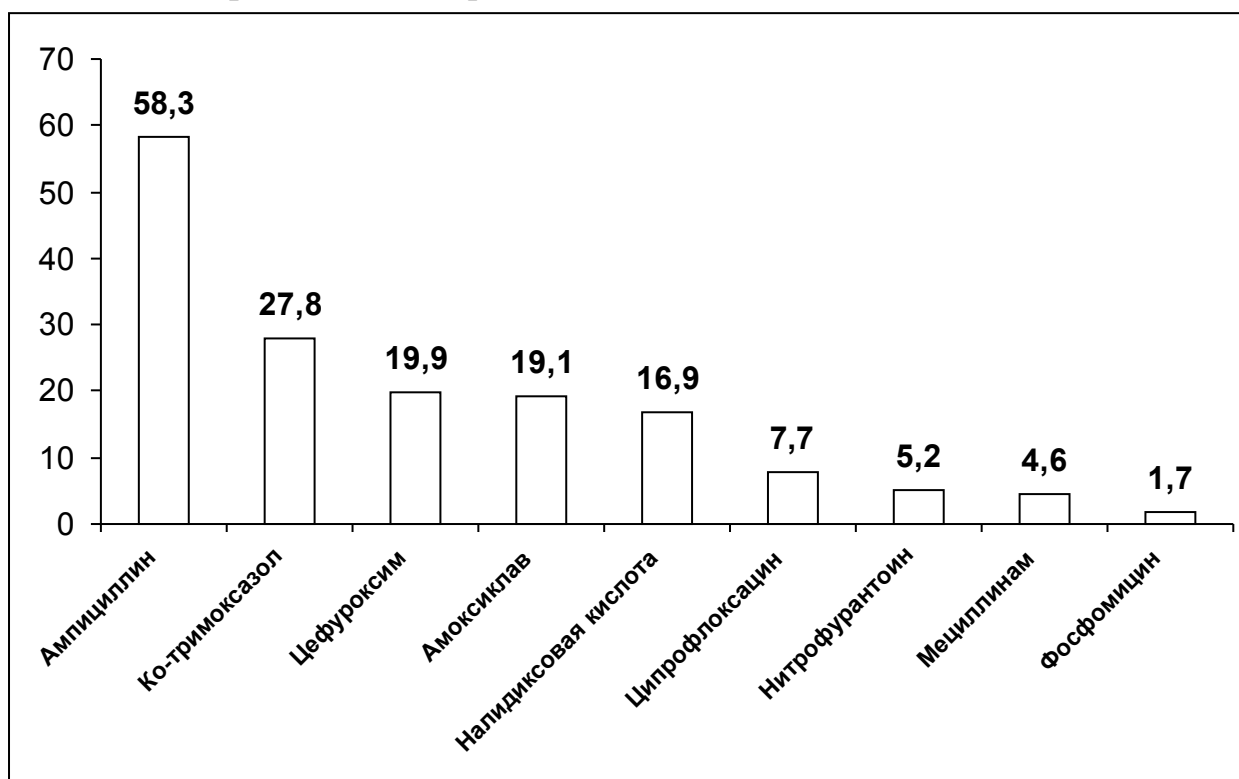


Рис. 3.3 Суммарные показатели резистентности к АМП штаммов *E.coli*, выделенных у взрослых с неосложненными циститами по результатам исследования ARESC (n=1562), %

Возрастающая резистентность *E. coli* к фторхинолонам вызывает серьезную озабоченность. Беспокойство ростом резистентности микроорганизмов к фторхинолонам заставляет крайне осторожно рекомендовать их для рутинного лечения неосложненной инфекции мочевых путей. В некоторых странах уровень штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам, уже превысил 10%. Фосфомицин, мециллинам и нитрофурантоин сохраняют свою высокую эффективность и могут успешно применяться для эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

Необходимо заметить, что т.к. в России уровень резистентных штаммов возбудителей к пенициллинам и ко-тримоксазолу выше 20% (как по данным исследования ARESC, так и по данным российских исследований по изучению резистентности возбудителей неосложненной ИМП - UTIAP), такие препараты, как сульфаметоксазол/триметоприм, ампициллин, амоксициллин в России для

эмпирической терапии НИМП не рекомендуются.

В связи с существованием региональных отличий в уровне антибиотикорезистентности, крайне важной задачей является мониторинг резистентности возбудителей ИМП в России. Данные по этиологии возбудителей различных форм амбулаторных ИМП и их антибиотикорезистентности были получены в ходе многоцентровых проспективных эпидемиологических исследований, организованных НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии. По данным Л.С. Страчунского и В.В. Рафальского, 1999г. (рис. 3.4), наиболее частыми возбудителями при острых циститах являются грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *E.coli* - 70-95%. Вторым по частоте выделения является *S.saprophyticus* 5-20% , который чаще выделяется у молодых женщин. Значительно реже НИМП вызывают другие грамотрицательные бактерии (клебсиеллы, протеи, и др). В 1-2% возбудителями являются грамположительные микроорганизмы (стрептококки, энтерококки).

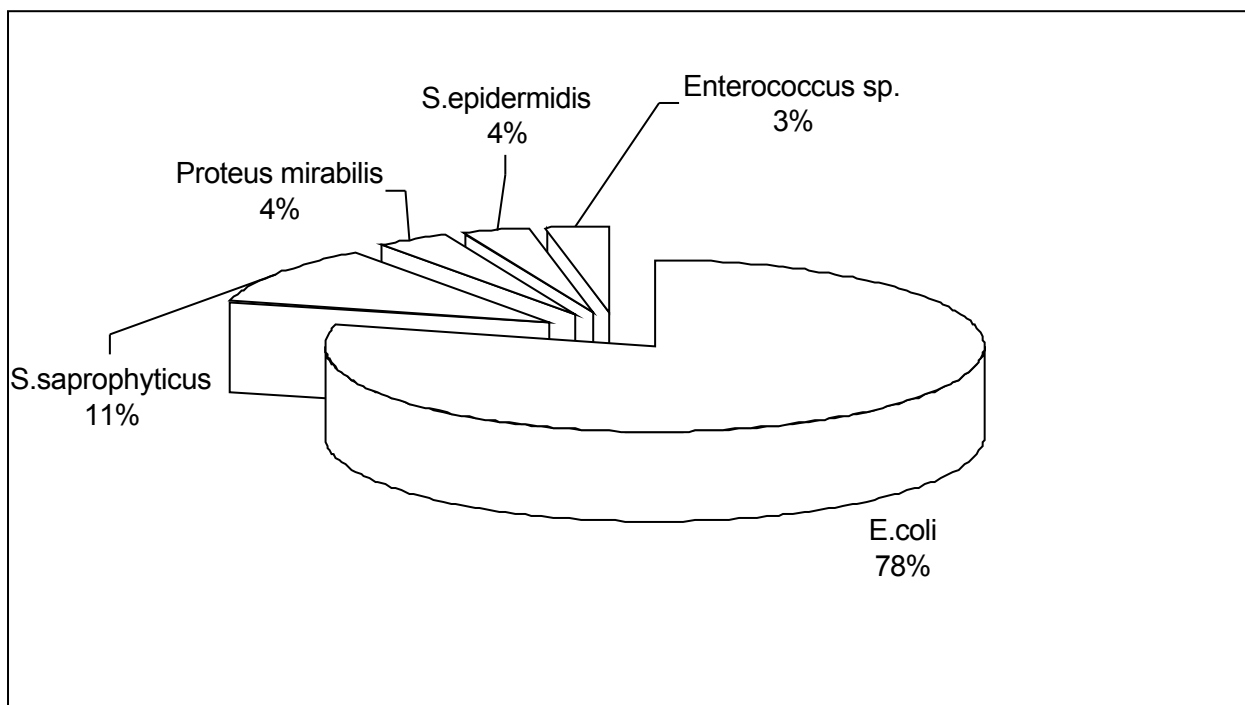


Рис. 3.4 Этиологическая структура возбудителей острого цистита (n=200) (Л. Страчунский, В.Рафальский, 1999)

Исследования по изучению резистентности возбудителей острого цистита в России показывают, что распространённость уропатогенных штаммов *E.coli*, устойчивых к ампициллину и ко-тримоксазолу, является весьма высокой и составляет 33,3% и 18,4%, соответственно, фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) являются наиболее активными препаратами в отношении штаммов *E.coli*, выделенных при остром цистите. Резистентность к ним составляет 2,6%. Кроме того, цiproфлоксацин и норфлоксацин активны в отношении штаммов кишечной палочки, устойчивых к налидиксовой и пипемидиевой кислотам (рис. 3.5).

Цели антибиотикотерапии.

- Быстрое купирование симптомов заболевания;
- Восстановление трудоспособности и социальной активности;
- Предупреждение осложнений;

➤ Профилактика рецидивов.

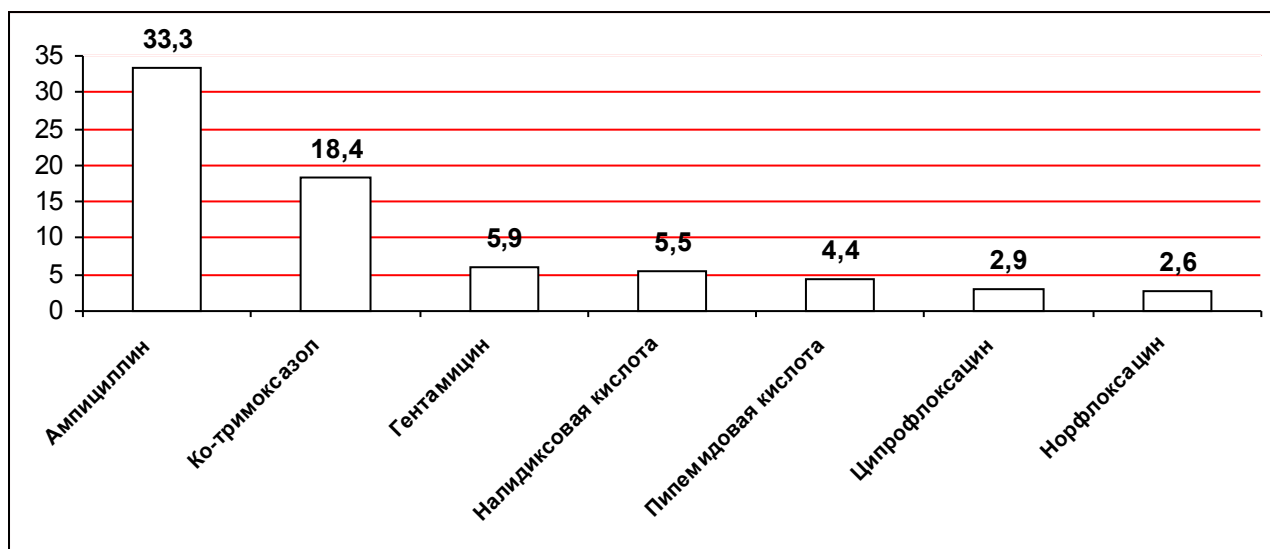


Рис. 3.5 Показатели резистентности к антимикробным препаратам *E. Coli*, выделенной из мочи от больных с острым циститом.

Выбор антимикробных препаратов.

Выбор препарата в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически, на основе данных о преобладающих возбудителях (преимущественно *E. coli*), их резистентности в регионе и тяжести состояния пациента.

Основным критерием выбора продолжительности антибиотикотерапии является наличие или отсутствие факторов риска. При отсутствии факторов риска проводится 3-5 дневный курс, а при выявлении факторов риска рационально использовать 7-дневный курс терапии.

Основными противопоказаниями к проведению короткого курса антимикробной терапии являются:

- Беременность;
- Возраст > 65 лет;
- ИМП у мужчин;
- Длительность сохранения симптомов > 7 дней;
- Рецидив инфекции;
- Использование диафрагм и спермицидов;
- Сахарный диабет.

Для лечения острого цистита как осложненного так и не осложненного используются одни и те же антимикробные препараты, которые отличаются только по длительности антимикробной терапии.

В соответствии с рекомендациями Европейской и Американской урологических ассоциации для лечения инфекций нижних отделов мочевыводящих путей, 2007г.:

Препаратами выбора являются: пероральные фторхинолоны (норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин).

Альтернативные препараты: амоксициллин/клавуланат, фосфомицина трометамол, нитрофурантоин, ко-тримоксазол (для регионов, где уровень

резистентности к *E.coli* составляет менее 10 %).

Ошибки при терапии острого цистита:

- Использование цефалоспоринов I поколения (цефалексина), является нерациональным в связи с низкой активностью в отношении микроорганизмов вызывающих данный инфекционный процесс;
- Использование ко-тримоксазола является не всегда оправданным в связи с высоким риском возникновения нежелательных побочных реакций (риск синдромов Стивенса-Джонсона, Лайелла), а также высоким уровнем резистентности основных микроорганизмов;
- Использование незащищенных аминопенициллинов (ампициллина и амоксициллина) является нерациональным в связи с высокими показателями резистентности, обусловленными продукцией β -лактамаз у грамотрицательных бактерий;
- Использование фторхинолонов (левофлоксацин, пефлоксацин) – приводит к удорожанию стоимости проводимой фармакотерапии, при сохраняющейся одинаковой эффективности.
- Использование инъекционных препаратов (цефазолин, гентамицин) в связи с низкой комплаентностью пациентов к проводимой фармакотерапии и высокими уровнями резистентности у микроорганизмов;
- Длительные курсы антибиотикотерапии при остром цистите. При отсутствии факторов риска достаточно 3-5-дневных, а при их наличии – 7-дневных курсов терапии. Увеличение продолжительности терапии существенно не влияет на эффективность лечения, но увеличивает риск нежелательных реакций.

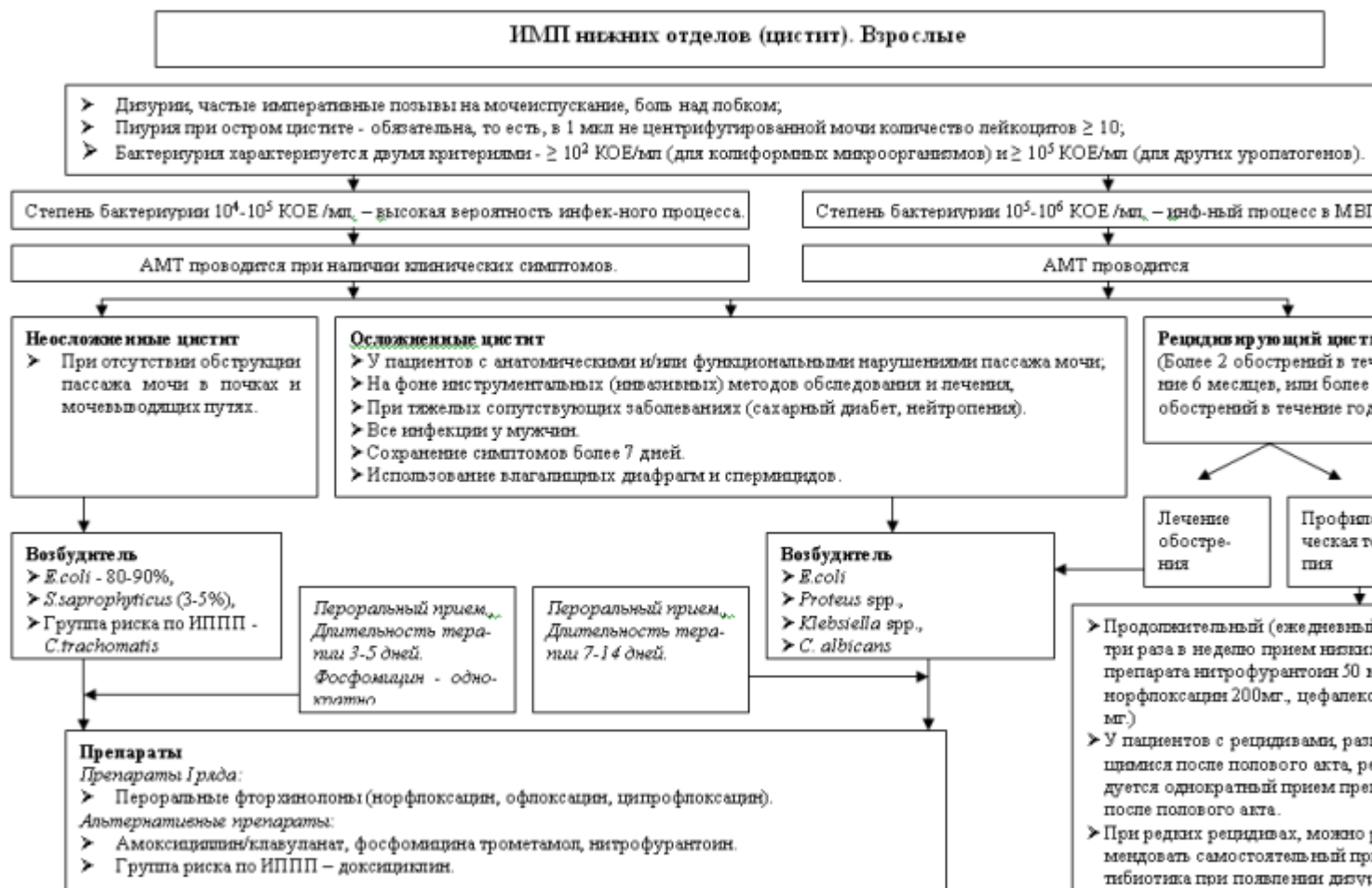


Рисунок 3.6 Алгоритм ведения больных с ИМП нижних отделов (цистит). Взрослые

Пиелонефрит - Неспецифическая бактериальная инфекция органов мочевой системы с преимущественным вовлечением в бактериальный процесс тубуло-интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системы почек.

В настоящее время пиелонефрит рассматривается как стадийный процесс.

1 стадия: Преморбидный этап подавления и накопления в макроорганизме потенциальных возбудителей инфекции (этап формирования дисбактериоза или воспалительного очага).

2 стадия: Этап транслокации уропатогенов из исходного биотопа в почки после преодоления иммунологических барьеров хозяина, прорыва микрофлоры в лимфоруслу и ее гематогенной диссеминации, заканчивающейся инфицированием почки.

3 стадия колонизации: закрепление инфекционных агентов в почечной ткани путем адгезии на канальцевом и чашечно - лоханочном уроэпителии. Обратимые этапы при адекватной терапии.

4 стадия альтерации колонизированных тканей: межклеточное и тканевое взаимодействие возбудителя и хозяина: продукция бактериями гистоповреждающих субстанций (цитокинов, ферментов, метаболитов), ответная реакция организма - кульминация патогенеза, обуславливающая латентную, маломанифестную или ярко

выраженную симптоматику заболевания.

5 стадия санации: элиминация уропатогенов из МВП, инволюция клинической симптоматики. При неадекватной терапии – переход в этап персистенции с минимальными почечными и клинико - лабораторными проявлениями - хронизация пиелонефрита.

В настоящее время предложены различные классификации пиелонефритов, которые определяют подходы к введению больных с данной патологией и определяют выбор antimicrobных препаратов при проведении эмпирической antimicrobной терапии.

Классификация пиелонефрита:

Острый пиелонефрит - острый деструктивный микробно-воспалительный процесс в тубуло-интерстициальной ткани почек.

Хронический пиелонефрит - деструктивный микробно-воспалительный процесс в тубуло-интерстициальной ткани почек, имеющий затяжное, рецидивирующее или латентное течение.

Первичный пиелонефрит - воспалительный процесс в паренхиме без факторов, способствующих воспалению в тубуло-интерстициальной ткани почек.

Вторичный пиелонефрит - на фоне порока, аномалии, дизэмбриогенеза почечной ткани, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

- *Вторичный обструктивный пиелонефрит* - микробно - воспалительный процесс на фоне органических, наследственных, приобретенных или функциональных нарушений уродинамики.
- *Вторичный необструктивный пиелонефрит* - воспаление на фоне обменных нарушений (дисметаболии, цистинурии), врожденных или приобретенных иммунодефицитных состояниях, эндокринных дисфункций.

В соответствии с МКБ X предложена следующая классификация пиелонефрита:

- N10 Острый тубулоинтерстициальный нефрит (При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95-B97)).
- N11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (При необходимости идентифицировать инфекционный возбудитель используют дополнительный код (B95-B97)).
- N11.0 Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом.
- N11.1 Хронический обструктивный пиелонефрит неуточненный.

Этиологические агенты вызывающие пиелонефрит.

Наиболее частым возбудителем пиелонефрита является кишечная палочка. Серотипы эшерихии коли, поражающие мочевую систему, имеют определенный набор факторов вирулентности, облегчающих проникновение и фиксацию ее в мочевых путях с выработкой эндотоксина. К наиболее часто встречающимся факторам вирулентности относят:

- О-антиген - входит в клеточную стенку бактерии и является эндотоксином.

- К-антиген - капсулярный антиген, способствующий развитию резистентности к фагоцитозу.
- Р-фимбрии - обеспечивают взаимодействие бактерии с поверхностью уроэпителия при помощи белковых нитей – фимбрий.

В зависимости от условий возникновения заболевания отмечаются этиологические особенности пиелонефрита. У амбулаторных больных при остром и хроническом пиелонефрите в этиологии заболевания преобладает *E. coli*, значение других микроорганизмов существенно меньше. При пиелонефрите возникшем в стационаре, значительно увеличивается спектр возбудителей заболевания причем возрастает значение и грамм положительных микроорганизмов - энтерококков, стафилококков (в основном *S.saprophyticus*). У больных находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, особенно при наличии постоянного мочевого катетера, увеличивается этиологическое значение синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий, а также энтерококков и грибов (рис. 3.7).

Отличительной особенностью пиелонефритов, в отличие от циститов, является высокий удельный вес микробных ассоциаций, что необходимо учитывать при планировании антибиотикотерапии.

При анализе суммарных уровней резистентности к антимикробным препаратам *E. coli*, выделенной из мочи амбулаторных больных, обращает внимание высокий уровень резистентности к аминопенциллинам и ко-тримоксазолу. Представленные данные не значительно отличаются от общемировых тенденций резистентности *E. coli* полученные в многоцентровых исследованиях (рис. 3.8).

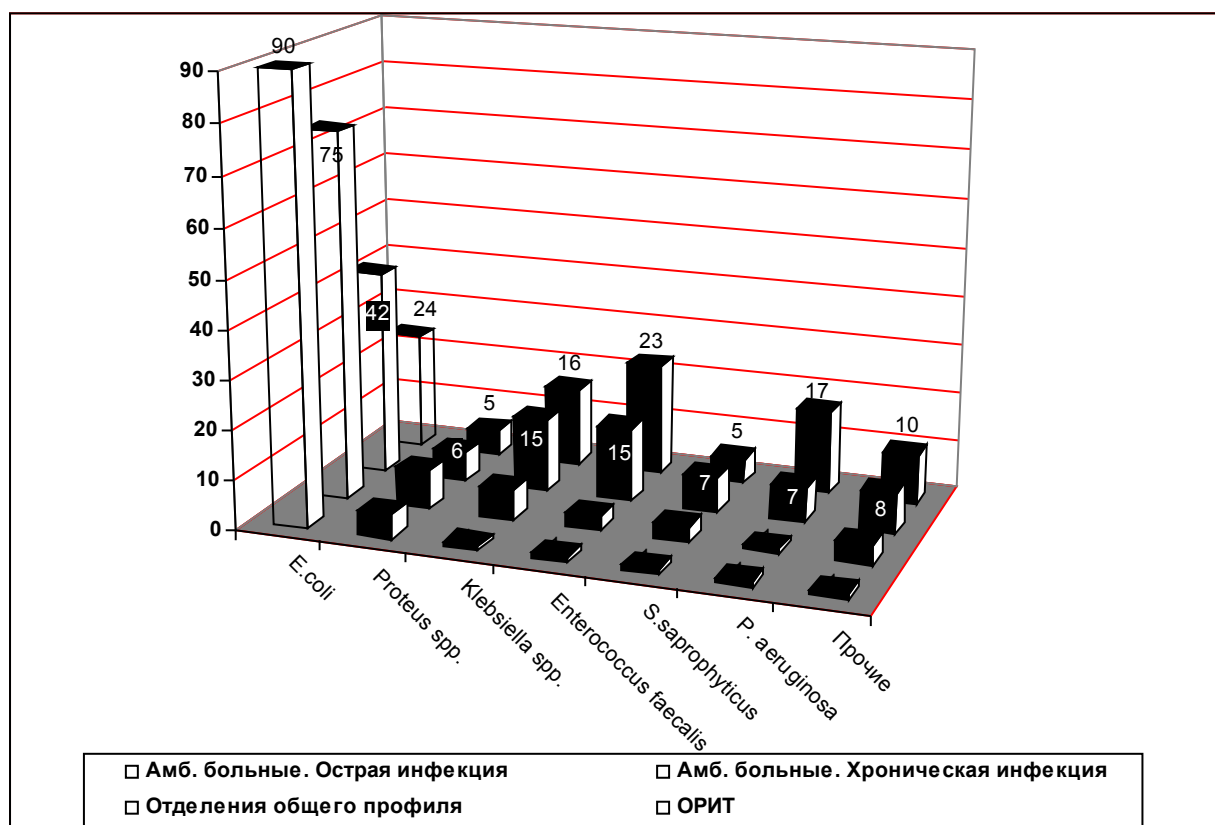


Рис. 3.7 Этиологическая структура пиелонефрита, %

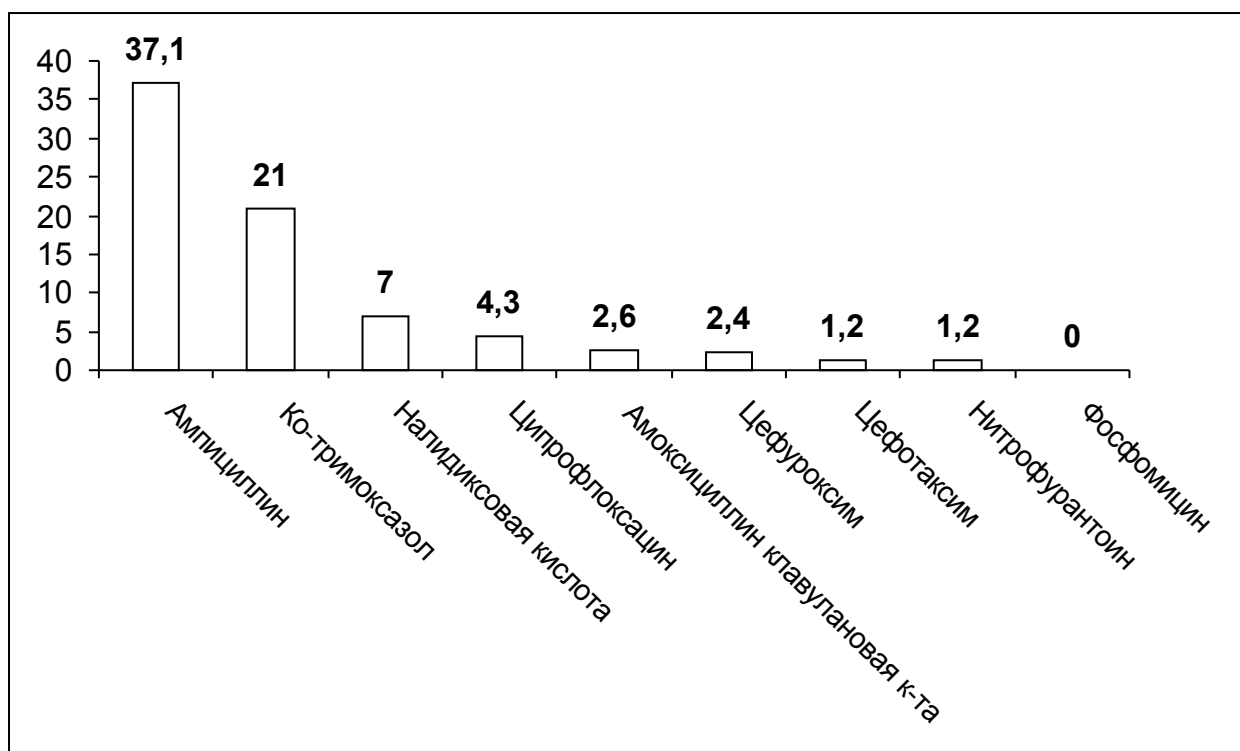


Рис. 3.8 Резистентность *E. coli*, выделенной у пациентов с амбулаторными ИМП в России, к пероральным антибиотикам, % (Рафальский В.В., 2005)

По нашим данным *E. coli* выделенная из мочи амбулаторных больных с пиелонефритом, демонстрировала высокие уровни резистентности к фторированным хинолонам, аминогликозидам. Низкие показатели резистентности отмечались к амоксициллину/клавулановой кислоте (рис. 3.9).

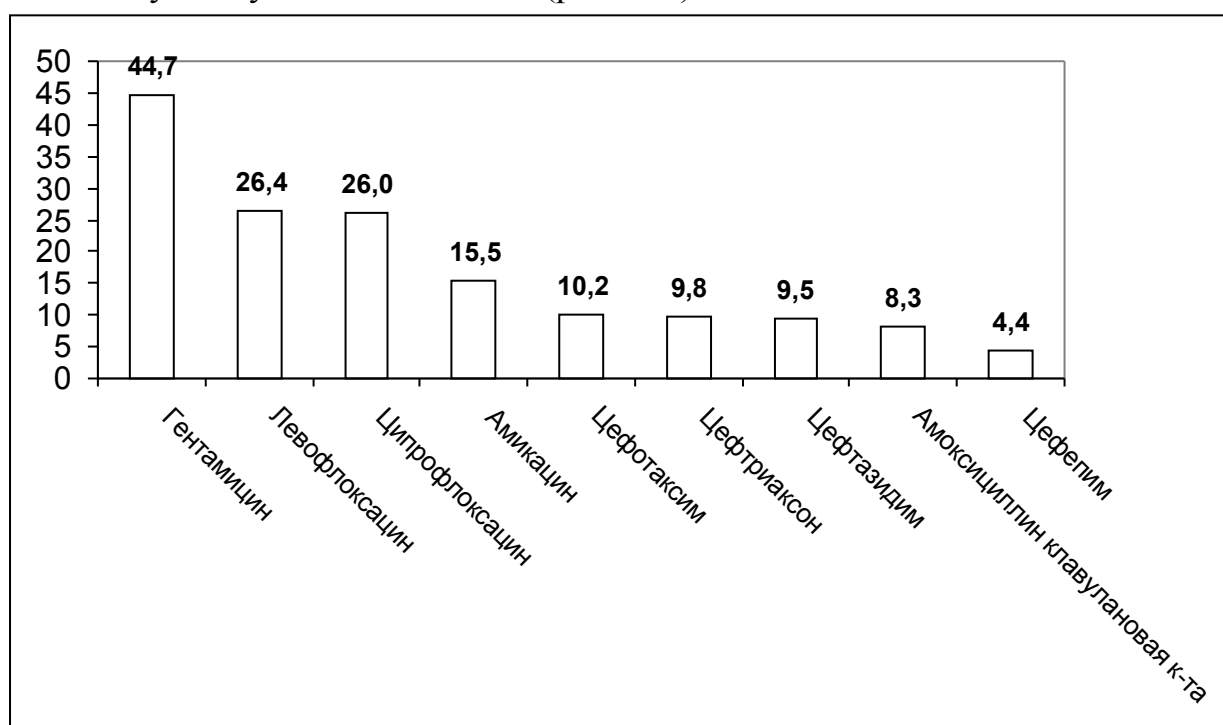


Рис. 3.9 Резистентность к антимикробным препаратам *E. coli*, выделенной от амбулаторных больных с пиелонефритом (n=104), %

Лечение пиелонефритов должно быть комплексным включающим в себя обязательные мероприятия:

- Устранение причин, вызывающих нарушение пассажа мочи! Без устранения нарушений пассажа мочи антибактериальная терапия почти всегда лишена смысла;
- Антибактериальную терапию (эмпирическую и этиотропную);
- Лечение нарушений коагуляции;
- Симптоматическую терапию;
- Профилактику рецидивов и обострений.

Выбор антимикробных препаратов.

Пациенты с легким и среднетяжелым течением острого пиелонефрита, а также легким и среднетяжелым обострением хронического пиелонефрита обычно лечатся в амбулаторных условиях, и госпитализация не требуется. При тяжелом течении пиелонефрита, наличии выраженных симптомов интоксикации необходима госпитализация пациента (рис. 3.10, таб. 3.4).

Добиться эрадикации возбудителя при поражении паренхимы почек сложнее, чем при поверхностном поражении слизистой оболочки. Поэтому при лечении пиелонефритов антимикробные препараты назначаются более длительно, чем при циститах. При легком и среднетяжелом течении острого и хронического пиелонефрита, без выраженных симптомов интоксикации, антибиотики назначаются перорально не менее 10-14 дней, и определяются клинико-лабораторной картиной. При неэффективности 14-дневного курса используют более длительное назначение антибиотиков – в течение 4-6 недель.

При тяжелом течении пиелонефрита, наличии выраженных симптомов интоксикации необходимо парентеральное введение антибиотиков до исчезновения лихорадки. Затем возможен переход на пероральный прием антибиотика в течение 10-14 дней. При развитии рецидивов применяют противорецидивное лечение в течение 6-12 месяцев.

Выбор антимикробных препаратов в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически, на основе данных о преобладающих возбудителях (преимущественно *E.coli*), их резистентности в регионе и тяжести состояния пациента. Так же при выборе перорального антимикробного препарата необходимо учитывать фармакокинетику антибиотика и использовать препараты, позволяющие обеспечить высокие (выше МПК возбудителя) концентрации в моче при приеме 1-2 раза в сутки. Антибиотики с длительным периодом полувыведения могут назначаются 1-2 раза в сутки, что повышает комплаентность пациентов.

С учетом вышеуказанных особенностей (антибиотикорезистентности основных уропатогенов, фармакокинетики и безопасности антимикробных препаратов) *на амбулаторном этапе препаратами выбора при легком и средне тяжелом остром пиелонефрите и легком и средне тяжелом обострении хронического пиелонефрита у взрослых являются:*

- *Препараты первого ряда:* пероральные фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин), амоксициллин/клавуланат.
- *Альтернативные препараты:* пероральные цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим аксетил, цефиксим, цефтибутен), ко-тримоксазол.

При лечении тяжелых и осложненных форм пиелонефрита необходима госпитализация. Антимикробные препараты используемые для стартовой антибактериальной терапии всегда вводятся парентерально до исчезновения лихорадки, затем переход на пероральное применение антибиотиков, как при пиелонефрите легкой и средней степени тяжести.

- *Препаратами выбора являются:* парентеральные фторхинолоны (левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин), амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам.
- *Альтернативные препараты:* парентеральные цефалоспорины II-IV поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефепим), цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, ампициллин + аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин, амикацин), карбапенемы (имипенем, меропенем).

При неэффективности эмпирической терапии коррекцию антибактериальных препаратов следует проводить с учетом данных микробиологических исследований и резистентности выделенных возбудителей (этиотропной терапии), а также всегда исключать - нарушение уродинамики – (осмотр уролога).

Профилактическое применение антимикробных препаратов.

При частых рецидивах (более 2 в течение 6 мес.) следует рассмотреть возможность проведения профилактической терапии: продолжительный прием низких доз АМП один раз в сутки на ночь (таб. 3.3). Предварительно желательно провести бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам. У пациентов с рецидивами, развивающимися после полового акта, рекомендуется однократный прием препарата после полового акта. При таком режиме профилактики снижается доза препарата, число нежелательных реакций и риск селекции резистентных штаммов.

Таблица 3.3

Профилактическое применение антимикробных препаратов

Препарат	Профилактическая (1 раз в сутки внутрь, на ночь)
Цефалексин	0,25 г
Цефаклор	0,25 г
Норфлоксацин	0,2 г
Офлоксацин	0,1 г
Ципрофлоксацин	0,1 г
Ко-тримоксазол	0,24 г
Нитрофурантоин	0,05 г

К профилактическому применению антимикробных препаратов при частых обострениях пиелонефрита следует относиться с осторожностью. В настоящее время

нет достоверных данных, свидетельствующих об эффективности и целесообразности профилактических курсов антибактериальных препаратов при пиелонефрите, кроме того возможна селекция устойчивых штаммов микроорганизмов.

По-видимому более целесообразным является проведение немедикаментозных методов профилактики – фитотерапии. Хотя эффективность фитотерапии не доказана. Благоприятное влияние лекарственных растений на почечную систему связано с:

- Мочегонном действием – зависит от содержания эфирных масел и сапонинов (можжевельник, петрушка, листья березы);
- Противовоспалительным действием – обусловлено танином и арбутином (листья брусники, толокнянки);
- Антисептическим действием – обусловлено фитонцидами (лук, чеснок, ромашка, зверобой).
-

Оценка эффективности лечения.

Назначение антимикробных препаратов, как правило приводит к быстрому улучшению на 2-3 сутки терапии. Полного исчезновения симптомов заболевания удается достичь к 4-5 дню терапии. Однако нормализация субъективных и объективных показателей не должна быть причиной сокращения продолжительности курса антибактериальной терапии.

Критерии излеченности:

- Исчезновение клинических симптомов;
- Нормализация анализа мочи;
- Бактериурия менее 10^4 КОЕ /мл .

При персистировании возбудителя в моче после окончания курса антибактериальной терапии целесообразно продолжить прием антибиотика (с учетом чувствительности) в течении 1-2 недель.

Ошибки при терапии пиелонефрита у взрослых:

- Цефалоспорины I поколения - недостаточно высокая активность в отношении грамотрицательной флоры. Назначение оправдано только при кортикальном абсцессе, имеющем преимущественно стафилококковую этиологию.
- Назначение при пиелонефрите нитрофурантоина, нитроксолина, налидиксовой и пипемидиевой кислот - препараты не создают терапевтических концентраций в паренхиме почек.
- Использование норфлоксацина – препарат не создает высоких концентраций в паренхиме почек, в этой связи целесообразным является использование препарата при нижних инфекциях мочевыводящих путей.
- Гентамицин в/м при нетяжелом пиелонефрите - эффективны пероральные АМП (фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат).
- Использование аминокликозидов однократно – не имеет терапевтических преимуществ перед двух и трех кратном использовании. Данный способ применения препаратов официально не зарегистрирован, и является проведением клинических испытаний на людях.
- Парентеральное введение АМП в амбулаторных условиях - современные пероральные антибиотики, например, фторхинолоны, не уступают по

эффективности парентеральным препаратам.

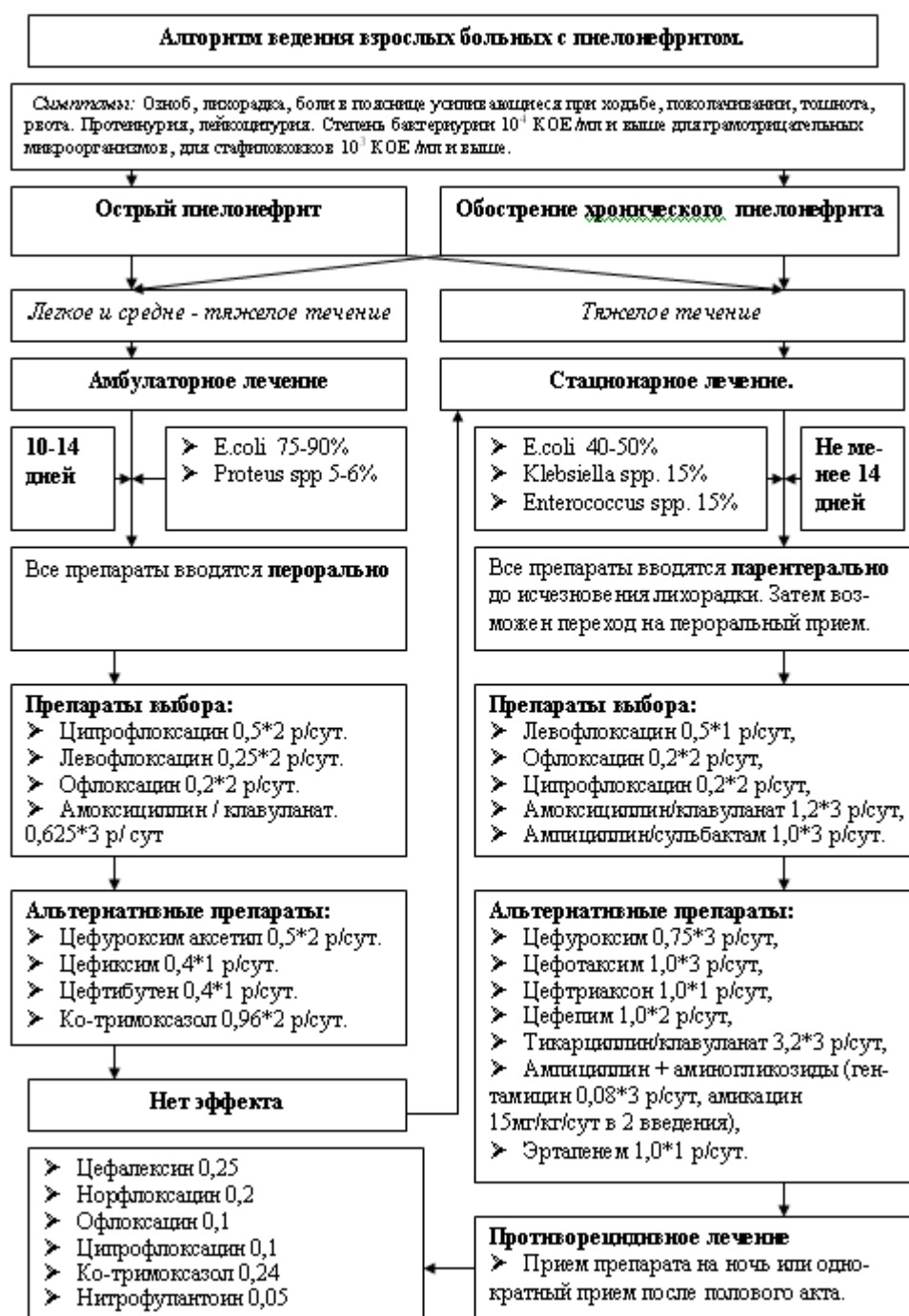


Рис. 3.10 Алгоритм ведения взрослых больных пиелонефритом.

Таблица 3.4

Дозы антимикробных препаратов для лечения инфекций МВП у взрослых

Препарат	Доза		
	Терапевтическая		Профилактическая (1 раз в сутки внутри, на ночь)
	Внутри	Парентерально	
Амоксициллин	0,25-0,5 г каждые 8 ч		

Ампициллин		0,5-1,0 г каждые 6 ч	
Оксациллин		1,0-2,0 г каждые 6 ч	
Амоксициллин/ клавуланат	0,375-0,625 г каждые 8ч	1,2 г каждые 6-8 ч	
Ампициллин/ сульбактам		1,5-3,0 г каждые 6 ч	
Тикарциллин/ клавуланат		3,1 г каждые 6-8 ч	
Цефалексин	0,5 г каждые 6 ч		0,25 г
Цефаклор	0,25-0,5 г каждые 8 ч		0,25 г
Цефуроксим		0,75-1,5 г каждые 8 ч	
Цефуроксим аксетил	0,25-0,5 г каждые 12 ч		
Цефиксим	0,2-0,4 г каждые 12-24 ч		
Цефтибутен	0,4 г каждые 24 ч		
Цефоперазон		2 г каждые 6-8 ч	
Цефтриаксон		1,0-2,0 г каждые 24 ч	
Цефепим		1,0-2,0 г каждые 12 ч	
Цефеперазон/ сульбактам		2,0-4,0 г каждые 12 ч	
Амикацин		15 мг/кг/сут за 1 введение	
Имипенем		0,5 г каждые 6-8 ч	
Меропенем		0,5 г каждые 6-8 ч	
Норфлоксацин	0,4 г каждые 12 ч		0,2 г
Офлоксацин	0,2-0,4 г каждые 12 ч	0,2-0,4 г каждые 12 ч	0,1 г
Левифлоксацин	0,25 г каждые 24 ч	0,25-0,5 г каждые 24 ч	
Пефлоксацин	0,4 г каждые 12 ч	0,4 г каждые 12 ч	0,2 г
Ципрофлоксацин	0,25-0,5 г каждые 12 ч	0,2-0,4 г каждые 12 ч	0,1 г
Ванкомицин		15 мг/кг каждые 12 ч	
Ко-тримоксазол	0,96 г каждые 12 ч	0,96 г каждые 6-8 ч	0,24 г
Нитрофурантоин	0,1 г каждые 6 ч		0,05 г
Фосфомицина трометамол	3,0 г однократно		

Острый цистит у детей

Острый цистит развивается у 1-5% детей и нередко протекают бессимптомно. В возрасте до 1 года цистит чаще развиваются у мальчиков, что связано с наличием

врожденных аномалий мочевыводящей системы. В возрасте от 2 до 15 лет преобладают девочки в соотношении 6:1.

Этиологические агенты вызывающие острый цистит.

Спектр возбудителей у детей не отличается от такового у взрослых. Ведущим возбудителем является *E.coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. При осложненном цистите частота выделения *E.coli* снижается до 35-40%, чаще встречаются другие возбудители – *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, грибы преимущественно *C.albicans*.

По данным исследования АРМИД (2000-2001гг., n=330) в России (Санкт-Петербург, Смоленск, Казань, Оренбург, Иркутск, Нижний Новгород) отмечается высокая частота резистентности внебольничных штаммов *E.coli*, выделенных у детей, к ампициллину 51,5 % и ко-тримоксазолу 35,5 %. Резистентность к нитрофурантоину, налидиксовой кислоте и цефуроксиму относительно невысока и составляет от 1 % до 6 % (рис. 3.11).

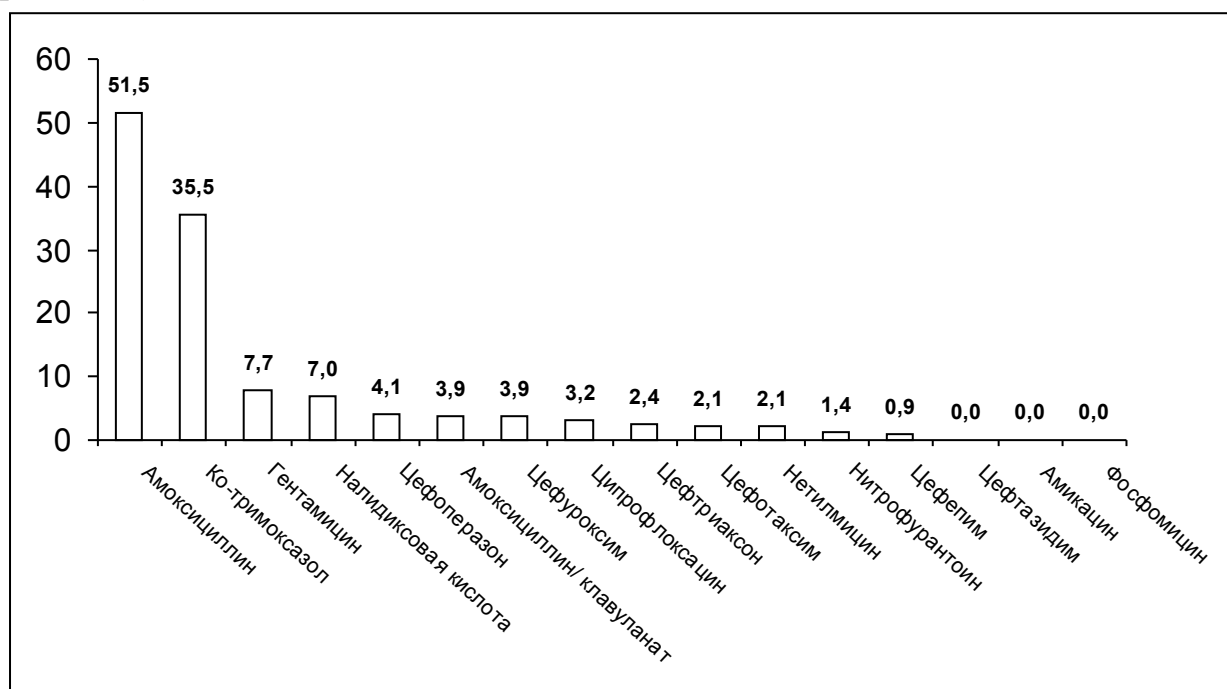


Рис 3.11 Показатели резистентности к антимикробным препаратам *E. Coli*, выделенной из мочи от больных детей с острым циститом (АРМИД-2000, Л.С. Страчунский, А.Н. Шевелев, 2000г.,)

Цели антибиотикотерапии.

- Быстрое купирование симптомов заболевания;
- Восстановление трудоспособности и социальной активности;
- Предупреждение осложнений;
- Профилактика рецидивов.

Выбор антимикробных препаратов.

Антибиотики назначают в подавляющем большинстве случаев эмпирически, основываясь на локальных данных чувствительности уропатогенов.

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пероральные цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор, цефиксим, цефтибутен).

Альтернативные препараты: фосфомицина триметамол (старше 5 лет), ко-тримоксазол (в регионах с низким уровнем резистентности основных уропатогенов), нитрофурантоин.

Путь введения антимикробных препаратов пероральный, длительность фармакотерапии составляет как правило 7 дней. Терапия коротким курсом у детей не рекомендуется ввиду частого развития рецидивов.

Пациентам с рецидивами инфекций нижних мочевыводящих назначается нитрофурантоин в дозе 1-2 мг/кг/сут в течение 3 – 6 месяцев. Если в течение периода профилактики эпизоды инфекции не возникают, то лечение прекращается. В противном случае, оно возобновляется вновь.

Ошибки при терапии острого цистита у детей:

- Фторхинолоны вследствие риска развития хондропатии у детей не применяются.
- В/м введение гентамицина при остром цистите при наличии эффективных пероральных антибиотиков (амоксциллин/клавуланат).
- Парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях.
- Недопустимо использование у детей терапии одной дозой.

Пиелонефрит у детей.

Этиологические агенты.

В настоящее время установлено, что пиелонефрит у детей наиболее часто вызывается кишечной палочкой, клебсиеллой, а также протеем, цитробактером и другими микробами. Значительно реже он вызывается стафилококком и стрептококком. Таким образом спектр возбудителей у детей не отличается от такового у взрослых. Ведущими возбудителями являются E.coli и другие представители семейства Enterobacteriaceae.

Цели антибиотикотерапии: основной задачей при лечении детей, больных пиелонефритом, является ликвидация или уменьшение микробно-воспалительного процесса в почечной ткани и мочевыводящих путях.

Лечение больных детей с пиелонефритами.

Низкая эффективность терапии при лечении пиелонефрита у детей, особенно у мальчиков, обусловлена в ряде случаев наличием аномалий развития, нарушениями уродинамики, решающим фактором, определяющим эффективность терапии, является хирургическое вмешательство.

При легком и среднетяжелом течении острого и обострения хронического пиелонефрита у детей старше 2-х лет, оправдано амбулаторное лечение с организацией "стационара на дому". При тяжелом течении, а также у детей до 2-х лет рекомендуется госпитализация.

Для достижения адекватного эффекта при проведении антибактериальной терапии необходимо учитывать следующие рекомендации:

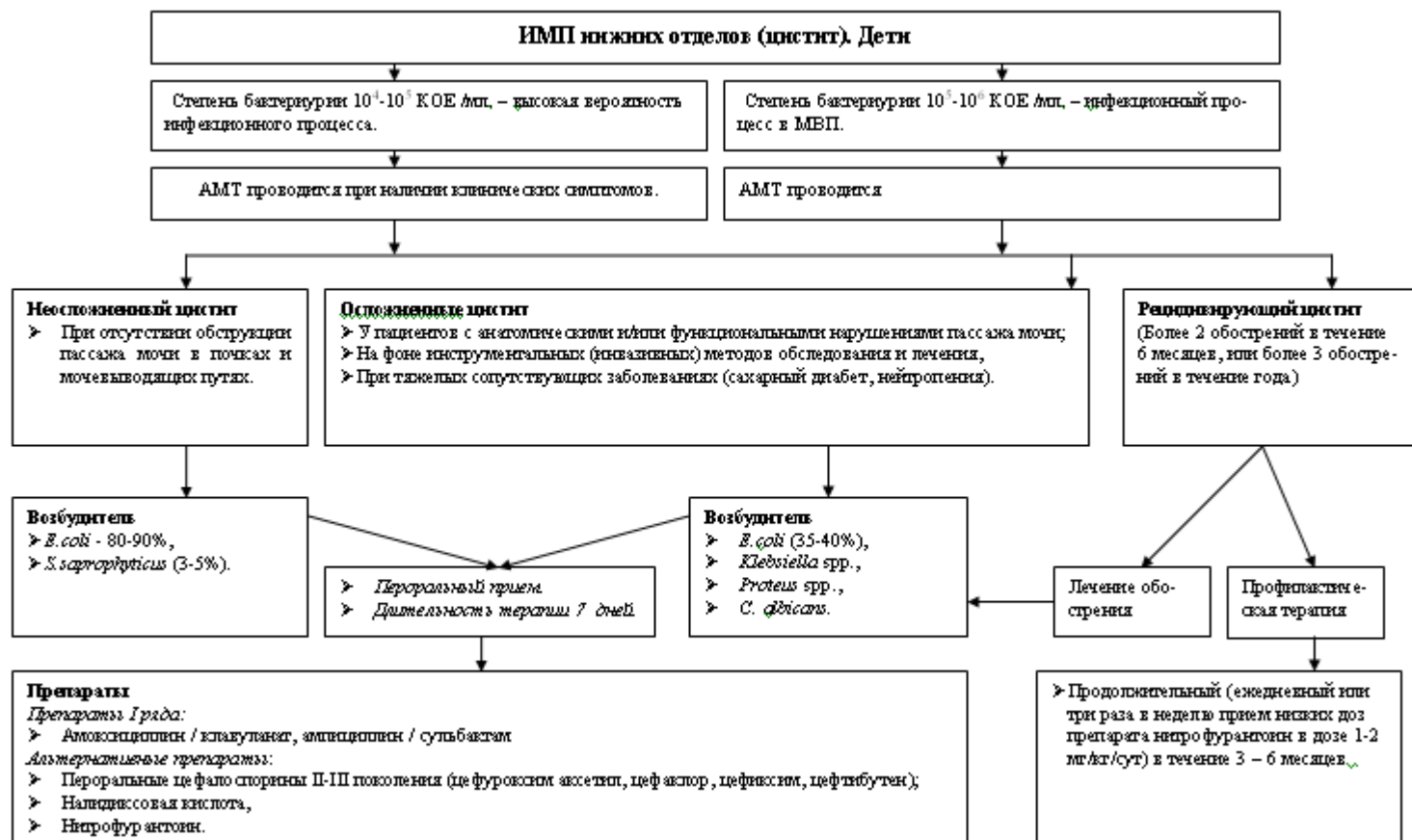


Рис. 3.12 Алгоритм ведения детей с ИМП нижних отделов (цистит)

- > Как можно раньше провести идентификацию возбудителя и подобрать антибиотик с учетом чувствительности к нему микробной флоры;
- > Выбрать антибиотик для конкретного больного с учетом сопутствующей патологии;
- > Использовать оптимальные дозы и пути введения антибиотика;
- > Чаще использовать "ступенчатую" терапию, учитывая ее преимущества;
- > Учитывать особенности взаимодействия антибиотиков с другими препаратами и пищевыми продуктами, а также уровнем pH мочи.

При использовании антимикробных препаратов в детской практике, дозы антибиотиков принято рассчитывать препараты на кг. массы тела. Это обусловлено рядом анатомо-физиологических особенностей: дети имеют более низкий клиренс, эффективный почечный кровоток, "незрелый" тубулярный отдел нефрона, сниженную активность ряда ферментных систем печени, что может приводить к замедлению выведения некоторых лекарственных веществ и кумуляции в организме.

При лечении пиелонефритов большая роль отводится ступенчатой терапии, которая предусматривает использование при максимальной активности воспалительного процесса в течение 3-5 дней парентерального введения препаратов (внутривенно или внутримышечно) с последующей заменой на пероральный путь. При этом возможно применение препаратов одной группы, например, цефуроксим в/в или в/м на цефуроксима аксетил per os; амоксициллин/клавулановая кислота в/в на per os; ампициллин/сульбактам в/м на амоксициллин/клавулановая кислота per os. Ступенчатая терапия имеет значительные клинические и экономические

преимущества. При переходе на пероральный прием препарата ребенок может быть выписан домой для амбулаторного долечивания.

Комбинированная антибактериальная терапия при пиелонефрите у детей используется по следующим показаниям:

- Тяжелое септическое течение с целью повышения синергизма действия антибактериальных препаратов;
- Тяжелое течение инфекции мочевой системы, обусловленное микробными ассоциациями;
- Для преодоления полирезистентности микроорганизмов к антибиотикам (особенно при терапии "проблемных" инфекций, вызванных протеем, синегнойной палочкой, клебсиеллой и др.);
- Для воздействия на внутриклеточно расположенные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы).

Путь введения антибиотиков.

При легком и среднетяжелом течении пиелонефрита может быть использован только пероральный путь введения антибиотика в виде специальных детских форм (сироп, суспензия), которые отличаются хорошей всасываемостью из желудочно-кишечного тракта, приятными вкусовыми качествами.

При тяжелом течении лечение необходимо начинать с парентерального введения и затем, по мере улучшения состояния переходить на пероральный прием (ступенчатая терапия).

Длительность терапии при остром пиелонефрите и обострении хронического пиелонефрита должна составлять не менее 14 дней.

Выбор антимикробных препаратов.

У большинства больных с пиелонефритом до выделения возбудителя "стартовая" антибактериальная терапия назначается эмпирически, то есть основывается на знаниях этиологической характеристики наиболее вероятных возбудителей и их потенциальной чувствительности к данному препарату, поскольку посев мочи и определение чувствительности требуют времени, а начало терапии откладывать недопустимо (рис. 3.13, таб. 3.5).

Выбор стартового препарата для эмпирической терапии, что при остром пиелонефрите, что при обострении хронического пиелонефрита будет практически одинаковым, а отличия антибактериальной терапии будут обусловлены тяжестью течения (путь введения), длительностью курса терапии, а также данными анамнеза – какие антимикробные препараты больной получал в предшествующие три месяца.

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефалоспорины II-IV поколения (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефиксим, цефепим).

Альтернативные препараты: ампициллин + аминогликозиды (гентамицин, нетилмицин, амикацин), ко-тримоксазол (в территориях с низким уровнем резистентности менее 10%).

В случае успешной антибактериальной терапии больным в условиях поликлиники под наблюдением нефролога и участкового педиатра после курса непрерывной антибактериальной терапии проводится противорецидивное лечение в течение 4-6 недель в зависимости от характера пиелонефрита (обструктивный,

необструктивный).

Рекомендуются следующие варианты противорецидивной терапии:

- Фуразидин (фурагин) из расчета 5-7 мг/кг массы (полная доза) в течение 2-3 недель; далее при нормализации анализов мочи и крови переходят на 1/2-1/3 от максимальной лечебной дозы в течение 2-4-6 недель.
- Детям старше 5 лет: фосфомицина треметамол 2 г один раз в 10 дней в течение 1-2 месяцев в возрастных дозировках.

Оценка эффективности лечения.

Назначение antimикробных препаратов, как правило, приводит к быстрому улучшению на 2-3 сутки терапии. Полного исчезновения симптомов заболевания удается достичь к 4-5 дню терапии. Однако нормализация субъективных и объективных показателей не должна быть причиной сокращения продолжительности курса антибактериальной терапии.

Критерии излеченности:

- Исчезновение клинических симптомов;
- Нормализация анализа мочи;
- Бактериурия менее 10^4 КОЕ /мл .

Ошибки при терапии пиелонефрита у детей:

- При острых пиелонефритах не следует назначать цефалоспорины I поколения, так как они имеют недостаточно высокую активность в отношении грамотрицательной флоры.
- Назначение при пиелонефрите нитрофурантоина, нитроксолина, пипемидиевой кислоты нецелесообразно в связи с тем, что препараты не создают терапевтических концентраций в паренхиме почек.
- Ампициллин не может быть рекомендованы для лечения инфекций МВП из-за высокой резистентности к нему *E.coli*, а ко-тримоксазол - из-за высокого риска развития тяжелых нежелательных побочных реакций (синдромы Стивенсона-Джонсона и Лайелла).
- При введении нефротоксичных антибиотиков может развиться острый тубулоинтерстициальный нефрит, проявляющийся острой почечной недостаточностью. Нефротоксичность антибиотиков возникает чаще всего при применении больших доз препарата в случае функциональном несостоятельности мочевой системы. Возможно поражение почек вследствие идиосинкразических реакций, то есть гиперчувствительности организма к определенному препарату, что не зависит от дозы препарата и длительности терапии. Эти реакции проявляются чаще в виде клинической синдрома некротического васкулита и вызываются в основном пенициллинами и тетрациклинами.
- В/м введение парентеральных antimикробных препаратов (аминогликозидов, цефалоспоринов) при нетяжелом пиелонефрите при наличии эффективных пероральных антибиотиков (амоксциллин/клавуланат); парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях;
- Детям до 2 мес. противопоказано использование цефепима и ко-тримоксазола, меропенема - до 3 мес.

- Детям и подросткам противопоказано назначение фторхинолонов из-за высокого риска необратимых нежелательных побочных эффектов со стороны костно-мышечной системы, а также развитие фотодерматоза связанного с фотодеградацией молекулы фторхинолонов под действием ультрафиолетовых лучей с последующим образованием в коже токсичных свободных радикалов, повреждающих кожные структуры
- Использование фитопрепаратов с лечебной и профилактической целью при ИМП у детей в контролируемых клинических исследованиях не доказано.

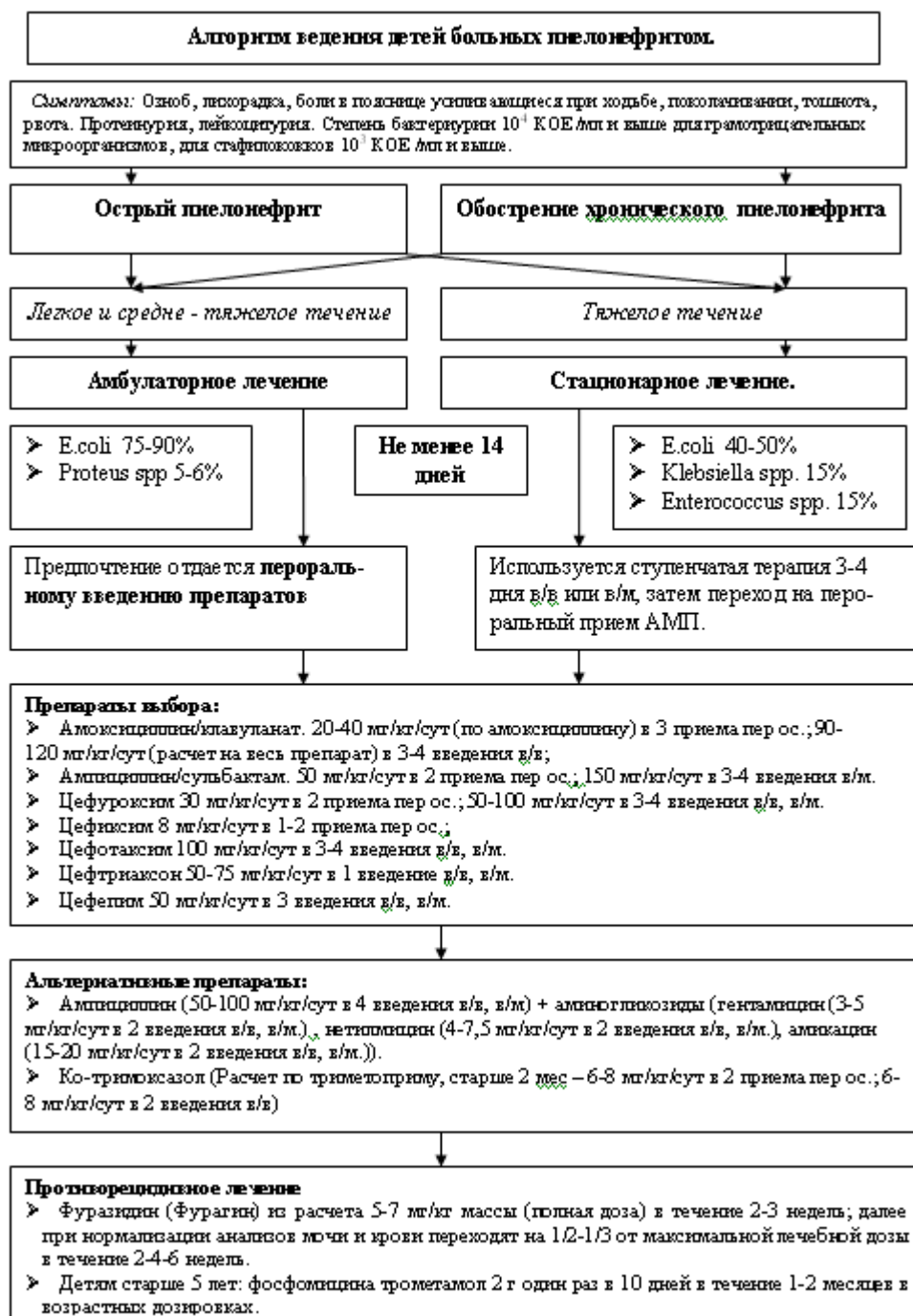


Рис. 3.13 Алгоритм ведения детей больных пиелонефритом.

для лечения ИМП у детей

Препарат	Доза	
	Внутрь	Парентерально
Амоксициллин	30-60 мг/кг/сут в 3 приема	–
Ампициллин		Старше 1 мес – 50-100 мг/кг/сут в 4 введения
Амоксициллин / клавуланат	3 мес-12 лет – 20-40 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема	3 мес-12 лет – 90-120 мг/кг/сут (расчет на весь препарат) в 3-4 введения
	Старше 12 лет – 375-625 мг 3 раза в сутки	Старше 12 лет – 1,2 г х 3-4 раза в сутки
Ампициллин/ сульбактам	50 мг/кг/сут в 2 приема	150 мг/кг/сут в 3-4 введения
Цефаклор	20-40 мг/кг/сут в 2-3 приема	–
Цефуроксим натрия	–	50-100 мг/кг/сут в 3-4 введения
Цефуроксим аксетил	30 мг/кг/сут в 2 приема	–
Цефотаксим	–	Старше 1 мес – 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения
Цефтибутен	9 мг/кг/сут в 1-2 приема	–
Цефтриаксон	–	Старше 1 мес – 20-75 мг/кг/сут в 1 введение
Цефепим	–	Старше 2 мес – 50 мг/кг/сут в 3 введения
Гентамицин	–	3-5 мг/кг/сут в 2 введения
Нетилмицин	–	4-7,5 мг/кг/сут в 2 введения
Амикацин	–	15-20 мг/кг/сут в 2 введения
Имипенем	–	Старше 1 мес – 60-100 мг/кг/сут в 3-4 введения
Меропенем	–	Старше 3 мес – 10-12 мг/кг/сут в 3 введения
Ко-тримоксазол	Старше 2 мес – 6-8 мг/кг/сут в 2 приема	Старше 2 мес – 6-8 мг/кг/сут в 2 введения
Нитрофурантоин	Старше 1 мес – 5-7 мг/кг/сут в 4 приема	–

Инфекции мочевыводящих путей при беременности

Инфекции мочевыводящих путей - это основная экстрагенитальная причина, по которой возникают осложнения у беременных женщин: анемия, гипертензия, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, рождение

детей с низкой массой тела (<2500 г), что в свою очередь приводит к повышению перинатальной смертности в 3 раза. В то же время осложненные инфекции мочевыводящих путей могут являться показанием к прерыванию беременности независимо от срока: прогрессирующая почечная недостаточность (увеличение креатинина более 265 мкмоль/л (3 мг%), клубочковая фильтрация ниже 30 мл/мин), нарастание тяжести гипертензии, особенно при злокачественных формах ее течения.

Высокая распространенность инфекций мочевых путей у беременных объясняется следующими факторами:

- Короткой широкой уретрой.
- Близостью ее к естественным резервуарам инфекции (вагалище, анус).
- Механическим сдавлением мочеточников маткой.
- Снижением тонуса мочевых путей.
- Глюкозурией.
- Иммуносупрессией.
- Изменением рН мочи.

Наличие предрасполагающих факторов приводит к тому, что 10% беременных женщин на протяжении беременности страдают той или иной формой инфекции мочевыводящих путей, и это очень значительная и социально-экономическая, и медицинская проблема.

Инфекции мочевых путей у беременных могут проявляться в виде инфекций нижних отделов мочевыводящих путей (бессимптомная бактериурия, уретрит, острый цистит, рецидивирующий цистит) и инфекций верхних отделов мочевыводящих путей (острый и хронический пиелонефрит, абсцесс и карбункул почек).

В настоящее время инфекционные заболевания мочеполовой системы у женщин отличаются полиэтиологичностью, стертой клинической картиной, высокой частотой микст-инфекции и склонностью к рецидивированию, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению.

Этиология инфекции мочевыводящих путей у беременных.

Чаще всего этиологическим фактором развитием инфекций мочевых путей у беременных является кишечная палочка. В своей работе А.П. Никонов представляет *E. coli* как основного возбудителя инфекций мочевых путей во время беременности на долю которого приходится до 80%.

В то же время в многоцентровом исследовании АРИМБ – посвященном изучению чувствительности возбудителей острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных в лечебных центрах г.Санкт-Петербурга, Москвы, Смоленска, Волгограда в 2002г. были отмечены тенденции к некоторому снижению количества кишечной палочки и ее этиологической роли – уровень её составил 63%. Наблюдается увеличение других представителей микроорганизмов как грамотрицательных, так и грамположительных (рис. 3.14). Это следует учитывать, потому что, по истечении некоторого времени мы будем все чаще и чаще сталкиваться с проблемами антибактериальной терапии, связанной с меньшей чувствительностью этих микроорганизмов к тем стратегическим антибактериальным программам, к которым мы привыкли.

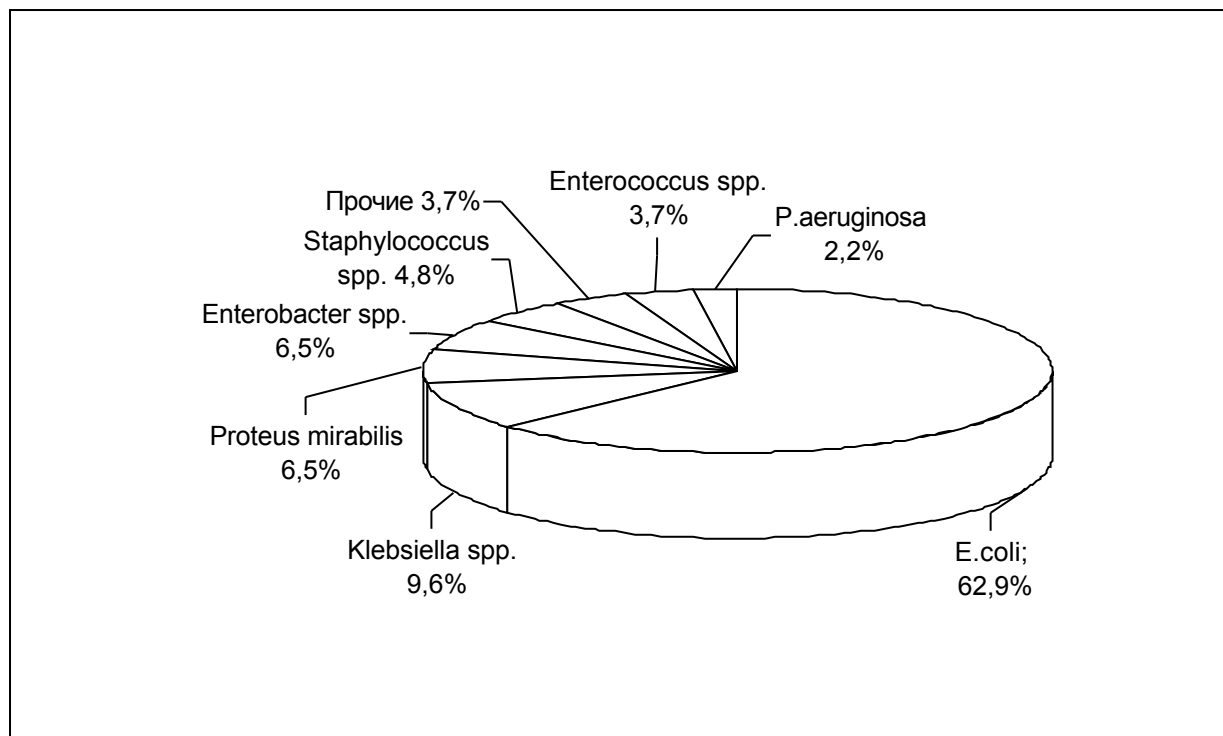


Рис. 3.14 Этиология инфекций мочевых путей у беременных по данным многоцентрового исследования АРИМБ, 2003 (n=117).

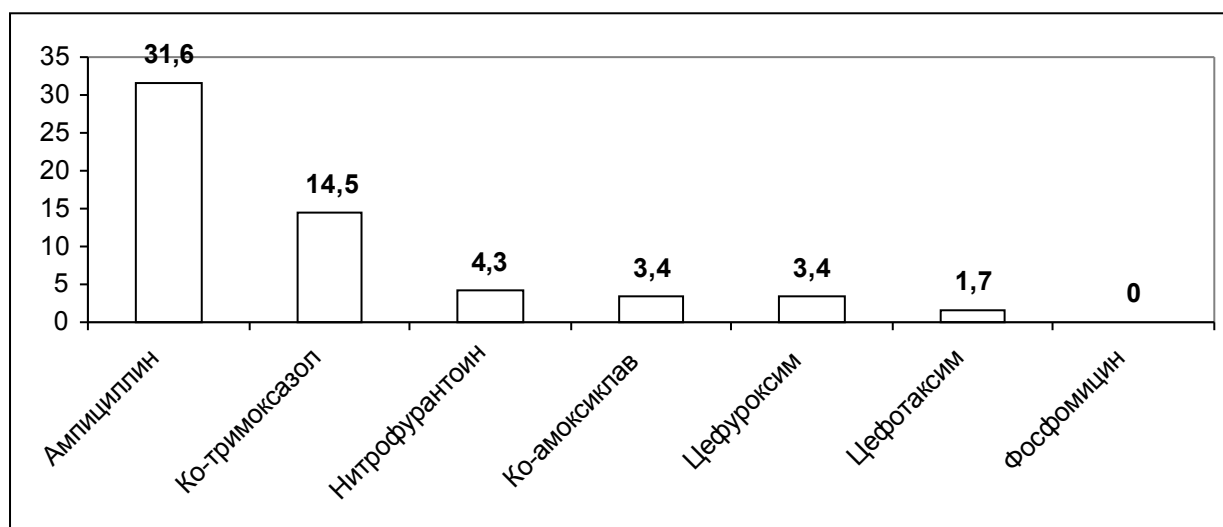


Рис. 3.15 Резистентность к антимикробным препаратам штаммов E. coli выделенных при инфекций мочевых путей у беременных по данным многоцентрового исследования АРИМБ, 2003.

Многоцентровое исследование АРИМБ выявило высокий уровень резистентности E. coli к ампицилину 32%, ко-тримоксазолу 14,5%, ципрофлоксацину 6%. В то же время низкие уровни резистентности отмечены к нитрофурантоину 4,3%, амоксициллин/клавулановой кислотой, цефуроксиму, цефотаксиму в пределах 3,4-1,7%. И только у фосфомицина в России не выделено резистентных штаммов (рис. 3.15).

Общие принципы использования антимикробных препаратов при

инфекциях мочевыводящих путей у беременных женщин.

В выборе антимикробного препарата для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных кроме микробиологической активности, уровня резистентности, фармакокинетического профиля, доказанной эффективности препарата, необходимо учитывать его безопасность и переносимость.

Во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- Использование лекарственных средств только с установленной безопасностью при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA);
- При назначении препаратов учитывается срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению антимикробного препарата до 5 месяцев беременности;
- В процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Во всем мире широко пользуются следующими категориями риска применения ЛС при беременности, разработанными Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами - FDA (Food and Drug Administration):

А - в результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместре беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах). К сожалению, этих препаратов практически нет.

В - изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

С - изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск. Но препараты категории С могут назначаться беременным с учетом пользы и риска.

Д - имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование несмотря на возможный риск.

В категорию **Х** входят 30 препаратов, которые вызывают необратимые и тяжелые аномалии развития плода. Эти препараты противопоказаны беременным, или женщинам, которые могут забеременеть.

Основная проблема с которой сталкиваются врачи, состоит в том, что подавляющее большинство лекарственных препаратов, которые применяются в урологии, невозможны для применения во время беременности:

- Сульфаниламиды - ядерная желтуха, гемолитическая анемия у новорожденных;
- Нитрофураны - гемолитическая анемия у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при назначении препаратов в III триместре беременности;
- Аминогликозиды - нефротоксическое, ототоксическое действие;
- Хинолоны и фторхинолоны - артропатии, повреждение сухожилий,

фотодерматиты, риск аритмий;

➤ Нитроксолин - периферические полиневриты, атрофия зрительного нерва. В подавляющем большинстве стран он просто запрещен.

➤ Тетрациклин - один из самых токсичных антибиотиков. При использовании у беременных он вызывает нарушение кальцификации зубов у трети новорожденных, задержку роста, аномалии костей. Этот антибиотик опасен не только ребенку, но и матери: тетрациклин может вызвать у беременной острый гепатит, панкреатит, острую почечную недостаточность.

На основании классификации возможности использования антимикробных препаратов при беременности, данных резистентности основных патогенов, Европейская и Американская урологические ассоциации в 2007г., для лечения инфекций мочевыводящих путей рекомендуют использовать аминопенициллины, цефалоспорины I-II-III- поколения, фосфомицина трометамол.

Бессимптомная бактериурия.

Распространенность бессимптомной бактериурии в популяции беременных женщин в среднем составляет 6% (1,9-9,5%).

Бессимптомная бактериурия беременных - это микробиологический диагноз, который основывается на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, что позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий.

Диагноз бессимптомной бактериурии ставится если:

➤ Бактериурия $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

➤ Микроорганизм принадлежит к одному и тому же виду в двух пробах, как минимум, произведенным с интервалом более 24 часов.

➤ Отсутствуют клинические признаки инфекции.

➤ Пиурия +/-.

Учитывая высокую вероятность развития восходящей инфекции мочевых путей у беременных с бессимптомной бактериурией, возможность развития осложнений во время беременности с риском летального исхода для матери и плода, всем пациенткам показано проведение скринингового обследования и лечения бессимптомной бактериурии беременных. Лечение бессимптомной бактериурии на ранних сроках беременности позволяет снизить риск развития острого пиелонефрита на поздних сроках с 28% до уровня менее 3%.

Острый цистит.

Острый цистит встречаются несколько реже у беременных женщин в 1-2,5%.

Диагноз острого цистита устанавливается на основании:

➤ Дизурии, частые императивные позывы на мочеиспускание, боль над лобком;

➤ Пиурия при остром цистите - обязательна, то есть, в 1 мкл нецентрифугированной мочи количество лейкоцитов ≥ 10 ;

➤ Бактериурия характеризуется двумя критериями - $\geq 10^2$ КОЕ/мл (для колиформных микроорганизмов) и $\geq 10^5$ КОЕ/мл (для других уропатогенов).

➤ Согласно методическим рекомендациям Европейской ассоциации урологов от 2001 содержанием $\geq 10^3$ КОЕ/мл патогенных микроорганизмов в средней порции мочи при остром неосложненном цистите у женщин.

Лечение бессимптомной бактериурии и острого цистита.

Задачей лечения неосложненных инфекций мочевых путей является быстрая элиминация возбудителя, что одновременно предупреждает прогрессирование бактериальной инвазии.

В последнее время появилось достаточно много публикаций, в которых говорится о том, что можно уменьшить длительность антибактериальной терапии до 3-5 дней. Учитывая, что беременность является фактором риска развития осложненных инфекций, применение коротких курсов антимикробной терапии для лечения бессимптомной бактериурии и острого цистита является неэффективным. При таком лечении наблюдается наименьший процент микробиологической эрадикации и наибольший процент рецидивирования заболевания, в этой связи во всех международных стандартах длительность терапии остается прежней - 7 дней. Единственный препарат, который назначается однократно - это фосфомицина трометамол.

При постановке диагноза бессимптомной бактериурии или острого цистита назначается семидневный курс терапии (цефуроксима аксетила 500мг.х 2-3 раза в сутки, защищенных аминопенициллинов - амоксициллина клавуланата 375-625 мг. х 2-3 раза в сутки, цефтибутена 400мг. х 1 раз в сутки, нитрофурантоина 100мг. х 4 раза в сутки) или терапия одной дозой фосфомицина трометамолом - 3 г. Затем проводится контрольное культуральное исследование мочи через 7-14 дней. В случае удачи - терапия заканчивается. При неудаче необходим повтор курса терапии с последующим бактериологическим контролем. Если повторный курс удачен, то пациентке рекомендуется бактериологический контроль мочи ежемесячно, вплоть до родов. Если и повторный курс терапии неудачен, есть два стратегических подхода. Это супрессивная терапия до родов и 2 недели после родов с ежемесячным бактериологическим контролем (фосфомицин трометамол 3 г один раз, каждые 10 дней до родоразрешения и 2 недели после родов) (рис. 3.16).

И второй момент - это исключение осложненных формы инфекции мочевыводящих путей, рекомендуется осмотр уролога.

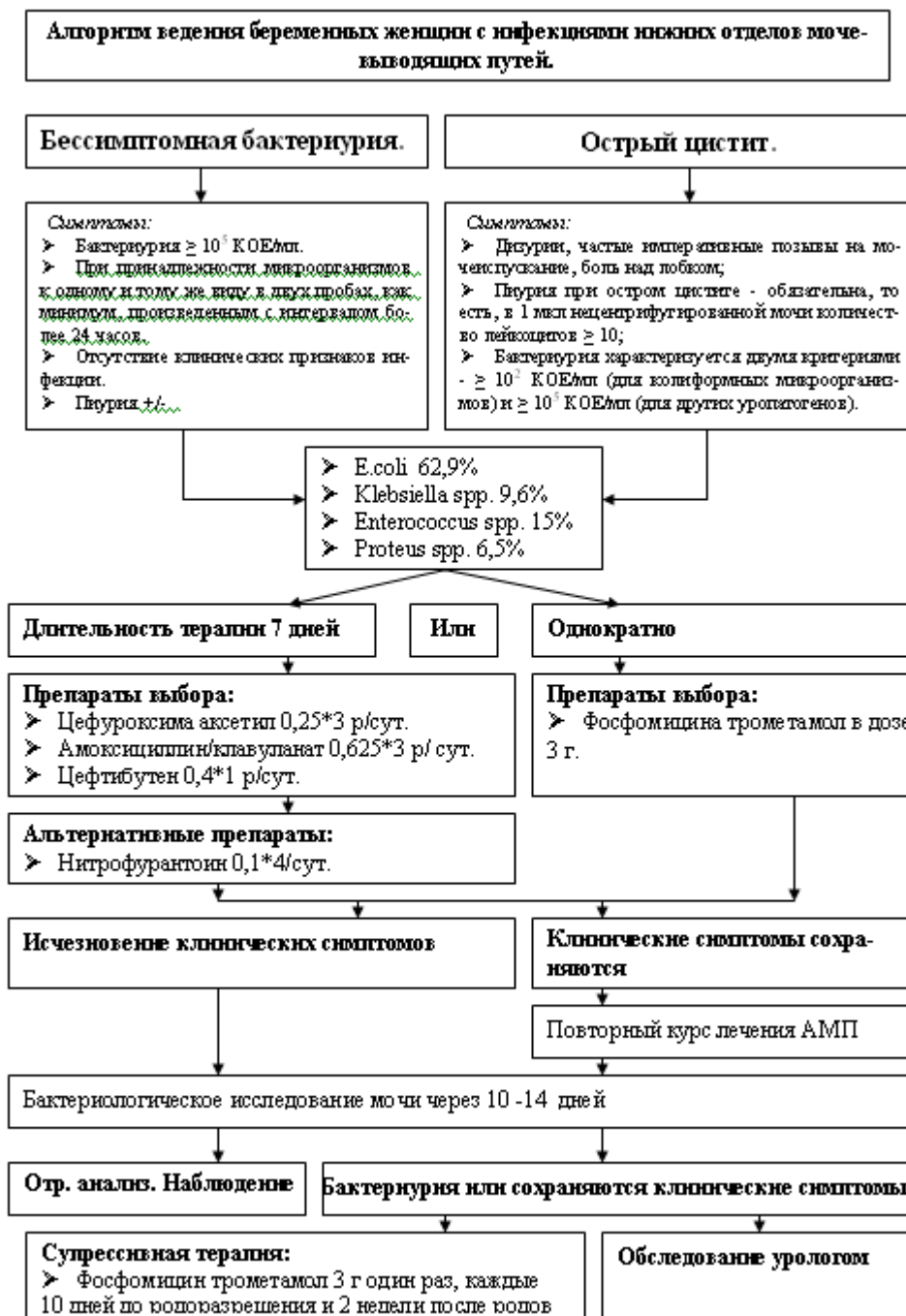


Рис. 3.16 Схема ведения беременных с инфекцией нижних отделов МВП

Пиелонефрит.

Острый пиелонефрит встречается у беременных женщин в 1-2,5% случаев. У 20-40% беременных с бессимптомной бактериурией во II и III триместре развивается острый пиелонефрит, а в III триместре в 60-75% случаев. При остром пиелонефрите в подавляющем большинстве случаев (75%) поражается правая почка, в 10-15% случаев - левая почка или наблюдается двухсторонний процесс. Примерно у 1/3 больных, страдающих хроническим пиелонефритом, во время беременности развивается обострение.

При этом заболевании наблюдается яркая клиническая симптоматика:

- Клинические симптомы: лихорадка (температура более 38°C), озноб, тошнота, рвота, боли в поясничной области, дизурия;
- Выраженная пиурия, ≥ 10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи;
- Выраженная бактериурия, $\geq 10^4$ КОЕ/мл. в средней порции мочи.

Антибактериальная терапия острого пиелонефрита у беременных.

В этом случае всегда необходима госпитализация. При остром пиелонефрите назначается антибактериальные препараты - парентерально: защищенные аминопенициллины, цефутоксим, цефтриаксон или цефотаксим.

Длительность терапии продолжается в течение двух недель.

Алгоритмы ведения беременных с острым пиелонефритом:

- Госпитализация;
- Бактериологическое исследование крови и мочи;
- Контроль выделительной функции почек;
- Мониторинг жизненно-важных функций - респираторный дистресс,
- Парентеральное назначение антибиотиков.

Антибактериальная терапия проводится только парентерально с последующим контролем эффективности лечения через 48-72 часа. Впоследствии коррекция антибактериальной терапии осуществляется по результатам бактериологического исследования. Длительность терапии серозной стадии воспаления - 14 дней: 5 дней - парентерально, далее - переход на пероральный режим. К препаратам, разрешенным к применению у беременных для лечения острого пиелонефрита, относятся:

- Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в 3-4 р/сут;
- Цефутоксим натрия 0,75-1,5 г в/в 3 р/сут;
- Цефтриаксон 1-2 г в/в 1 р/сут;
- Цефотаксим 1-2 г в/в 3-4 р/сут.

В случае отсутствия улучшения в течение 48-72 часов, есть два решения.

Первое, если это резистентность микроорганизмов, то необходима смена антибиотиков под постоянным бактериологическим контролем. И, наконец, это супрессивная терапия до окончания беременности и две недели после родов. При выявлении атипичных возбудителей (уреа-, микоплазменной инфекции, хламидийной инфекции) у больных с часто рецидивирующим инфекционным процессом, показано применение макролидов (джозамицина, азитромицина в стандартных дозировках).

Второе связано с обструкцией мочевых путей. В этом случае используется хирургическое лечение, т.е. катетеризация мочеточников или оперативное лечение мочекаменной болезни. Краеугольным камнем лечения больных гестационным пиелонефритом является решение вопроса о необходимости дренирования мочевых путей и выборе метода дренирования. Показанием к дренированию мочевых путей во время беременности является наличие у больной острого пиелонефрита на фоне нарушенной уродинамики.

Выбор метода дренирования мочевых путей во время беременности зависит от: причин нарушения уродинамики (МКБ, снижение тонуса мочевых путей, сдавление маткой, рефлюкс); сроков беременности; стадии пиелонефрита (серозный, гнойный).

Глава 4. Хламидийная инфекция

Хламидиями поражены от 30% до 60% женщин и до 50% мужчин. Хламидийная инфекция часто является причиной стерильности у мужчин, бесплодия и развития хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, патологии беременности, в том числе возникновения эктопической беременности, болезней новорожденных, а также системных поражений (болезнь Рейтера).

Возбудителем хламидиоза человека является *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis*. Данные микроорганизмы относятся к семейству Chlamydiaceae. *Chlamydia pneumoniae* наиболее часто вызывает поражение респираторного тракта, и является одной из причин гиперреактивности бронхиального дерева. *Chlamydia trachomatis* имеет 18 антигенных вариантов (серотипов) и способен вызывать три основных типа заболеваний:

- Инфекции, передающиеся половым путем – уретриты, цервициты (серотипы D-K),
- Трахома (серотипы А, В, С),
- Венерическая лимфогранулема (4-я венерическая болезнь) – (серотипы L1, L2, L3).

Хламидии представляют собой мелкие кокковидные грамотрицательные внутриклеточные патогены, занимающие промежуточное место между бактериями и вирусами. Хламидиям свойственен жизненный цикл, который включает в себя последовательную смену двух высокоспециализированных форм - элементарные и ретикулярные тельца. Спороподобные элементарные тельца – это зрелая морфологическая единица, они метаболически неактивны, способны к внеклеточному существованию, контагиозны и переносят инфекцию от клетки к клетке, антибактериальные препараты на них не действуют. Ретикулярные тельца - более крупная форма хламидий, находящаяся внутри клеток, неинфекционная, но метаболически активная, способная к делению, они подвержены воздействию антибиотиков. Жизненный цикл хламидий заключается в чередовании фаз внедрения элементарных телец в клетку организма, превращения их там в ретикулярные тельца, активного размножения и выхода из разрушенной клетки в виде множества новых элементарных телец. Нормальный цикл длится 48-72 часа.

Клинические проявления.

Симптомы хламидийной инфекции не являются специфическими и могут полностью отсутствовать, бессимптомное течение, особенно характерное для женщин (до 80% случаев).

Лабораторное обследование.

В настоящее время используется большое количество методов лабораторного обследования, к сожалению многие из них не обладают достаточной объективностью. Важной характеристикой любой тест системы по диагностике хламидиоза является чувствительность и специфичность методики.

Чувствительность – это выявляемость. Если чувствительность равна 75%, то независимо от того, сколько больных будет в исследуемой группе, $\frac{3}{4}$ из них будут выявлены с помощью теста.

Специфичность – ложность результата. Если специфичность составляет 90%, то среди лиц не имеющих данного заболевания положительный результат (ложный!) будет получен у 10 % больных.

- Культуральное исследование. Чувствительность 40-85%, специфичность 70-90%.
- Прямая иммунофлуоресценция. Чувствительность 65-90%, специфичность 85-90%.
- Иммуноферментный анализ (ИФА). Чувствительность 20-85%, специфичность 10-50%
- РНК-ДНК-гибридизация. Чувствительность - 70-85%, специфичность 75-85%.
- Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Чувствительность 70-95%, специфичность 97-99%.

В этой связи огромное количество исследований является не информативным, приводящим к удорожанию оказания медицинской помощи, а в некоторых случаях к ложно установленным диагнозам и, как следствие, необоснованно проведенной антимикробной терапии.

Повторное лабораторное обследование после лечения проводится:

- Через 2 недели после окончания лечения: культуральным методом, ИФА-ELISA и ДНК-гибридизацией.
- Через 3-4 недели после окончания лечения: ПЦР диагностика.

Лечение хламидийной инфекции.

В настоящее время лечение хламидийной инфекции проводится в соответствии: с рекомендациями Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института, одобренные МЗ РФ, рекомендациям ВОЗ и Европейским рекомендациям по лечению хламидийной инфекции – *European Guideline for management of chlamydial infection*, 2001г. Практически во всех рекомендациях используются одинаковые антимикробные препараты и режимы дозирования, и в качестве стартового препарата при всех формах хламидийной инфекции рекомендуется эритромицин. Отмечаются некоторые отличия по ведению беременных женщин, так только в отечественных рекомендациях отсутствует амоксициллин для лечения данной категории больных.

Совместное с антибактериальной терапией или последующее назначение иммуномодуляторов, препаратов-индукторов интерферона (циклоферона), препаратов интерферона (виферон и т.д.), гормонов тимуса, адаптогенов и т.п. с целью активизации факторов иммунной защиты и повышения эффективности лечения не имеет доказательно обоснованных рекомендаций. Нет ни одного контролируемого клинического исследования, свидетельствующего о положительном эффекте и целесообразности подобного рода «сопутствующей иммуностимулирующей» терапии.

Лечение неосложненного хламидиоза нижних отделов мочеполовых органов.

В рекомендациях ВОЗ показано, что увеличение длительности терапии более 7 дней не увеличивает частоту излечений при неосложненной хламидийной инфекции, в этой связи рекомендуется прием антимикробных препаратов в течении 7 дней пер ос, допустимо использование азитромицина однократно за счет его постанабиотического эффекта.

Рекомендуемые схемы:

- Азитромицин 1,0г. внутрь однократно.
- Джозамицина по 0,5г. х 2 р/д. в течение 7 дней.

- Эритромицин по 0,5г. х 4 р/д. в течение 7 дней.
- Доксициклин 0,2г.- первый прием, затем по 100 мг х 2 р/д. в течение 7 дней.

Альтернативные схемы:

- Офлоксацин по 0,2г. х 2 р/д. в течение 7 дней.
- Амоксициллин по 0,5г. х 3 р/д. в течении 7 дней.
- Тетрациклин по 0,5г. х 4 р/д. в течении 7 дней.

Партнеры, с которыми у пациента были половые контакты в течение 60 дней, предшествовавших появлению у пациента симптомов или постановки диагноза хламидийной инфекции, должны быть обследованы, протестированы и пролечены.

Лечение хламидиоза верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов

Хламидиоз верхних отделов мочеполовой системы рассматривается как воспалительное заболевание органов малого таза, которое имеет полимикробную этиологию с вовлечением в процесс условно-патогенной флоры, преимущественно анаэробной. Таким образом, назначение только антихламидийных препаратов на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи совершенно недостаточно и может привести к прогрессированию заболевания.

- Ампициллин/сульбактам 1,0г. х 3 р/д. в/м + макролиды пер ос (азитромицин 1,0г. х 1 р в неделю в течении 3-х недель или джозамицина по 0,5г. х 2 р/д. или эритромицин по 0,5г. х 4) или доксициклин пер ос 0,2г. - первый прием, затем по 0,1г. х 2 р/д.
- Цефтриаксон 2г. х 1 р/д. в/м + метронидазол 0,5г. х 3 р/д. пер ос + макролиды пер ос (азитромицин 1,0г. х 1 р в неделю в течении 3-х недель или джозамицина по 0,5г. х 2 р/д. или эритромицин по 0,5г. х 4 р/д) или доксициклин пер ос 0,2г. - первый прием, затем по 0,1г. х 2 р/д.
- Амоксициллин/клавуланат по 0,625г. х 3 р/д. пер ос + макролиды пер ос (азитромицин 1,0г. х 1 р в неделю в течении 3-х недель или джозамицина по 0,5г. х 2 р/д. или эритромицин по 0,5г. х 4 р/д) или доксициклин пер ос 0,2г. - первый прием, затем по 0,1г. х 2 р/д.
- Цефиксим 0,4г. х 1 р/д.. + метронидазол 0,5г. х 3 р/д. пер ос + макролиды пер ос (азитромицин 1,0г. х 1 р в неделю в течении 3-х недель или джозамицина по 0,5г. х 2 р/д. или эритромицин по 0,5г. х 4 р/д) или доксициклин пер ос 0,2г. - первый прием, затем по 0,1г. х 2 р/д.
- Цефтибутен 0,4г. х 1 р/д. + метронидазол 0,5г. х 3 р/д. пер ос + макролиды пер ос (азитромицин 1,0г. х 1 р в неделю в течении 3-х недель или джозамицина по 0,5г. х 2 р/д. или эритромицин по 0,5г. х 4 р/д) или доксициклин пер ос 0,2г. - первый прием, затем по 0,1г. х 2 р/д.
- Ципрофлоксацин 0,5г. х 2 р/сут, + метронидазол 0,5г. х 3 р/д. пер ос + макролиды пер ос (азитромицин 1,0г. х 1 р в неделю в течении 3-х недель х 1 р/д. или джозамицина по 0,5г. х 2 р/д. или эритромицин по 0,5г. х 4 р/д)
- Офлоксацин 0,4г. х 2 р/сут + метронидазол 0,5г. х 3 р/д. пер ос

При исчезновении клинических симптомов воспалительное заболевание органов малого таза, допустимо продление использования макролидных антибиотиков до 14 дней.

Лечение хламидийной инфекции у беременных.

Во время беременности противопоказаны все фторхинолоны, доксициклин в связи с возможностью тератогенного эффекта. Из группы макролидных антибиотиков разрешены к использованию у беременных только эритромицин, азитромицин, джозамицин, спирамицин. Следует помнить, что использование в III триместре беременности эритромицина приводит у новорожденного ребенка к пилороспазму.

Рекомендуемые схемы:

- Эритромицин по 0,5г. х 4 р/д. внутрь в течение 7 дней.
- Амоксициллин по 0,5г. х 3 р/д. внутрь в течении 7 дней.
- Джозамицин по 0,5г. х 2 р/д. внутрь в течение 12 дней.

Альтернативные схемы:

- Спирамицин по 3 млн ЕД х 3 р/д. внутрь в течение 7 дней.
- Эритромицин по 0,25г. х 4 р/д. внутрь в течение 14 дней;
- Азитромицин 1,0г. однократно внутрь.

Лечение хламидийной инфекции у детей.

Наиболее часто в педиатрической практике встречается хламидийный конъюнктивит новорожденных и хламидийная пневмония.

Хламидийный конъюнктивит новорожденных

- Эритромицин 40мг./кг/сут внутрь в 4 приема в течение 10-14 дней.
- Спирамицин 0,75 млн. МЕ в 2 приема в течение 10-14 дней.
- Мидекамицина ацетат 30-50мг./кг/сут в 2-3 приема в течение 10-14 дней.

Остальные препараты из группы макролидов не рекомендуются к использованию у новорожденных.

Лечение хламидийных пневмоний.

- Эритромицин 50 мг/кг/сут в 4 приема в течение 14 дней.
- Мидекамицина ацетат 30-50мг./кг/сут в 2-3 приема в течение 10-14 дней.
- Кларитромицин старше 6 мес. 15мг./кг/сут в 2 приема в течение 10-14 дней.
- Азитромицин старше 12 мес. 10мг./кг/сут в 1 прием в течении 3-х дней; или в 1-й день 10мг./кг/сут в 1 прием, 2-5 день 5мг/кг/сут. в 1 прием.
- Джозаминин старше 3 месяцев 30-50мг./кг/сут в 2-3 приема в течение 10-14 дней.

Глава 5. Профилактика инфекций после «неизвестного» сексуального контакта или изнасилования.

В настоящее время предполагаемыми возбудителями при «неизвестных» сексуальных контактах являются возбудители инфекций передающихся половым путем (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T.vaginalis*). Выделение гонококков в трети случаев сочетается с выделением трихомонад, а в 60% с выделением хламидий. *T. vaginalis* способна фагоцитировать вышеперечисленные микроорганизмы, особенно гонококки, не препятствуя их размножению и ограждая от воздействия антибиотиков. Тем самым в организме создается резервуар инфекции, плохо поддающийся терапии. В этой связи антимикробные препараты используемые для профилактического применения должны действовать как минимум на три возбудителя.

Отличительной чертой контингента обращающихся за консультациями по

профилактическому применению антимикробных препаратов является то, что второй раз за медицинской помощью они не обратятся. Это как правило люди, злоупотребляющие алкоголем, имеющие низкие финансовые доходы и низкую комплаентность к лечению. В этой связи предъявляются определенные требования к выбору схем антибиотикопрофилактики:

- Высокая эффективность.
- Низкая стоимость.
- Однократное использование антимикробных препаратов входящих в схему.
- Низкий удельный вес возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий с пищевыми продуктами содержащий этиловый спирт.
- Психологическая нагрузка на пациента.

Схемы профилактического применение антимикробных препаратов:

Режим выбора:

- Цефтриаксон 1,0 г в/м однократно + доксициклин 0,1 г 2 раза в сутки внутрь в течение 7 дней + метронидазол 2,0 г внутрь однократно
- Цефиксим 0,4 г внутрь однократно + азитромицин в дозе 1,0 г внутрь однократно + метронидазол 2,0 г внутрь однократно.

Альтернативный режим:

- Ципрофлоксацин 0,5 г + доксициклин 0,1 г 2 раза в сутки внутрь в течение 7 дней + метронидазол 2,0 г внутрь однократно.
- Ципрофлоксацин 0,5 г сразу после контакта + азитромицин 1,0 г однократно + метронидазол 2,0 г внутрь однократно.

При подозрении на заражение сифилисом, необходимо провести специфические серологические реакции.

Профилактика инфекций после изнасилования у беременных и у кормящих женщин

Амоксициллин 3,0 г сразу после контакта + пробеницид 1г непосредственно после контакта + эритромицин 0,5 г 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Глава 6. Антибактериальная терапия раневой инфекции при укусах млекопитающих.

Укусы собак – наиболее распространенная причина ран, нанесенных укусами млекопитающих, на долю которых приходится до 80%. Жертвами укусов чаще становятся дети в возрасте от 5 до 14 лет. Три четверти повреждений приходится на конечности, большей частью на правую руку. До 25% укусов собак осложняется нагноением, который характеризуется появлением инфекционного процесса *спустя сутки после укуса*.

Укусы кошек в отличие от укусов собак чаще наблюдаются у женщин и среди лиц старше 20 лет. Свыше 2/3 укусов кошек приходится на верхние конечности, обычно кисти рук. У 85% жертв возникают точечные колотые раны, подверженные в 30–50% случаев развитию инфекции, с появлением первых симптомов *уже через 12 ч*.

Укусы человека занимают третье место по частоте среди укусов млекопитающих и чаще сопровождаются инфекционными осложнениями. Более половины укусов наносятся при драках и в 15–20% – при сексуальных контактах. Наиболее часто

укусы человека наблюдаются при нанесении удара кулаком с повреждением пястно-фаланговых суставов о зубы соперника. У большинства пациентов на 5–7-й день после повреждения отмечаются признаки инфицированной раны с припухлостью тканей, эритемой и ограничением подвижности кисти.

Этиология.

В подавляющем большинстве случаев при укусах кошек и собак из раны в среднем высеваются до 5 возбудителей, при этом от 50 до 63% – это аэробно-анаэробные ассоциации. Важная роль в возникновении инфекционного процесса принадлежит *Pasteurella* spp., в основном *P. multocida* и *P. canis* и гораздо реже – *P. stomatis*, *P. dogmatis*, которые служат причиной раневой инфекции в 50–75% случаев после укусов кошек и в 20–50% случаев после укусов собак.

Анаэробы редко выделяются в монокультуре, в 56% присутствуют в ранах в составе микробных ассоциаций (рис. 6.1).

Раневая инфекция после укусов кошек и собак может осложниться абсцессом, септическим артритом, остеомиелитом, инфекционным эндокардитом, менингитом. Отдельные микроорганизмы создают более высокий риск возникновения осложнений. Например, *Pasteurella* spp. чаще других вызывает бактериемию и инфекции ЦНС; *Carnocytophaga canimorsus* – частый возбудитель сепсиса, инфекционных поражений почек, эндокардита, ДВС-синдрома.

При укусах человека возбудители раневой инфекции весьма разнообразны, преобладают микробные ассоциации. Чаще высеваются *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae* и анаэробы (рис. 6.2).

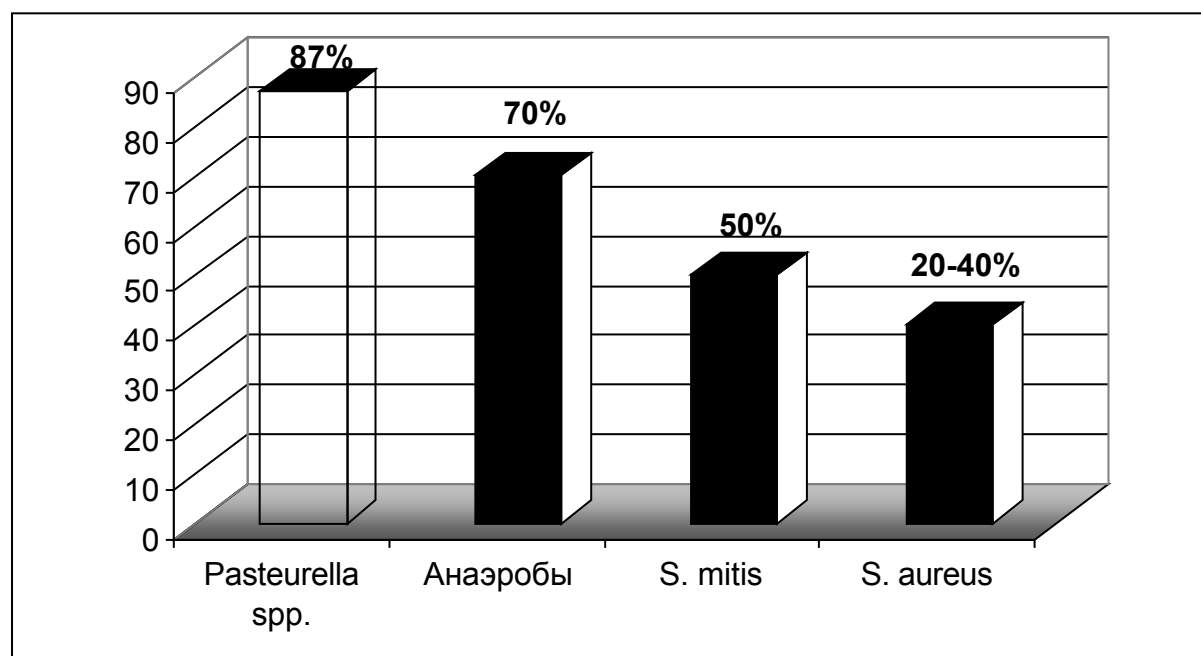


Рис. 6.1 Основные возбудители инфекции после укусов кошек и собак.

В качестве осложнений отмечаются целлюлит, глубокие флегмоны кисти, некротизирующие инфекции мягких тканей, септический артрит, тендовагиниты сухожилий пальцев, остеомиелит и в ряде случаев сепсис. *E. corrodens* проявляет

выраженный синергизм с грамположительными кокками в микробных ассоциациях и иногда может быть причиной инфекционного эндокардита и сепсиса. Для процессов, вызванных *E. corrodens*, нехарактерно острое начало; нередко клиническая картина проявляется через 5–7 дней после укуса.

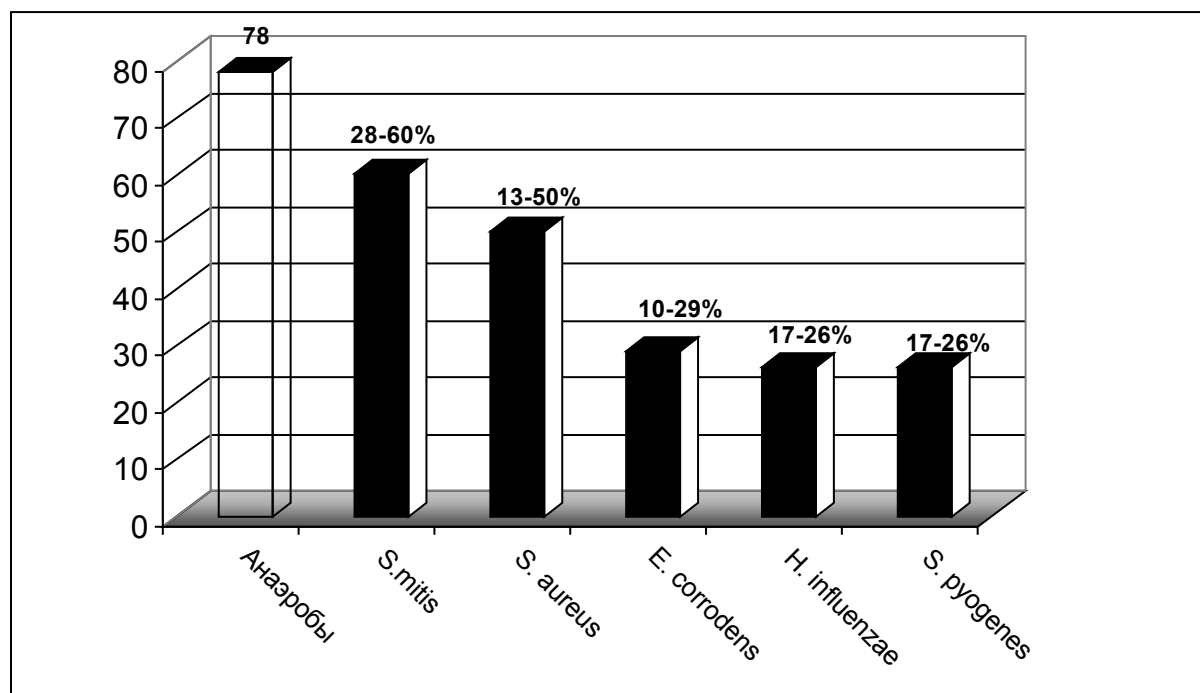


Рис. 6.2 Основные возбудители инфекции после укуса человека.

Резистентность возбудителей к антимикробным препаратам.

Необходимо отметить низкую чувствительность основных возбудителей инфекции к оксациллину, цефалоспорином I поколения, линкозамидам, макролидам. К цефалоспорином II поколения и ко-тримоксазолу чувствительно большинство этиологически значимых микроорганизмов, за исключением анаэробов. Наиболее широким антимикробным спектром, перекрывающим возбудителей раневой инфекции при укусах, обладает амоксициллин / клавуланат.

Лечение ран, нанесенных укусами млекопитающих.

Наряду с хирургической обработкой раны и профилактикой столбняка и бешенства (в основном при укусах собак) немаловажное значение в лечении пациентов придается антибактериальной терапии.

Эмпирическая антимикробная терапия *показана* во всех случаях после укуса в возможно ранние сроки для профилактики инфекционных осложнений и *обязательно* при укусах в область головы и шеи.

Желательно назначать антибиотики сразу в день обращения пострадавшего с клинической картиной раневой инфекции, так как вполне вероятно быстрое развитие осложнений с неутешительным прогнозом. Отсрочка АБТ ведет к изменению характера микрофлоры – наблюдается перевес в сторону анаэробных возбудителей, следовательно, возрастает риск злокачественных, некротизирующих форм раневой инфекции.

Длительность терапии в амбулаторных условиях как правило составляет 5 дней, при осложненных формах может увеличиваться до 3 недель.

На амбулаторном этапе при легких и среднетяжелых форм инфекций рекомендуется использование пероральных антимикробных препаратов. Парентеральная терапия требуется при вовлечении в процесс суставов пальцев (гнойные артриты) и сухожильных влагалищ (тендовагиниты), отличающихся упорным течением с неблагоприятными последствиями, а также при тяжелом течении инфекции.

Препаратом выбора у детей и взрослых являются защищенные аминопенициллины:

- Амоксициллин/клавуланат. 0,625*3 р/сут.
- Амоксициллин/клавуланат. 20-40 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема (дети).
- Ампициллин/сульбактам. 0,75*2 р/сут.
- Ампициллин/сульбактам. 50 мг/кг/сут в 2 приема (дети).

Альтернативные препараты включают:

После укуса кошки:

- Доксициклин 0,2 г- первый прием, затем по 100 мг х 2 р/д. в течение 5 дней.

После укуса собаки:

Взрослым

- Клиндамицин 0,3*4 р/сут + фторхинолон (офлоксацин по 0,4г.*2 р/сут или моксифлоксацин 0,4*1 р/сут)

Детям:

- Клиндамицин 15-20 мг/кг/сут в 3 приема + ко-тримоксазол (расчет по триметоприму) 6-8 мг/кг/сут в 2 приема

После укуса человека

- Клиндамицин 0,3*4 р/сут
- Офлоксацин по 0,4г.*2 р/сут
- Моксифлоксацин 0,4*1 р/сут

Типичные ошибки при проведении антибиотикотерапии

- Оксациллин, цефалоспорины I поколения, эритромицин – не эффективны против *P. multocida* и *E. corrodens*;
- Аминогликозиды – неэффективны против анаэробов, малоактивны в отношении стрептококков и не являются препаратами выбора при стафилококковой инфекции;
- Фторхинолоны – нельзя применять у детей;
- Ко-тримоксазол – высокий риск развития тяжелых токсико-аллергических реакций (синдромы Стивенса–Джонса, Лайелла), что не позволяет широко использовать его у детей, за исключением случаев аллергии на β-лактамы (в комбинации с клиндамицином) при отсутствии других альтернатив.

Глава 7. Герпетическая инфекция.

В настоящее время около 80% населения переносят первичную острую

герпесвирусную инфекцию в возрасте до 13 лет, а к 50-летнему возрасту 90% населения имеет в анамнезе перенесенную герпесвирусную инфекцию. Рецидивирующим герпесом губ (лабиальный герпес) страдает до 30% населения, рецидивирующим генитальным герпесом - около 0,01% населения, рецидивирующим офтальмогерпесом - около 5% всех лиц, перенесших острую форму.

Герпесвирусы являются ДНК-вирусами и, как все другие вирусы, являются внутриклеточными паразитами, способными размножаться только внутри клеток организма хозяина, причем каждый тип герпесвирусов имеет тропизм к определенным клеткам и тканям.

К настоящему времени известно 8 типов герпесвирусов человека, имеющих клиническое значение, то есть вызывающих четко дифференцированные заболевания:

- Вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 1 типа (ВПГ-1) – наиболее часто вызывает поражения слизистой полости рта, глаз и кожи (орофациальный герпес, его рецидивирующую форму – herpes labialis) и значительно реже поражение гениталий.
- Вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 2 типа (ВПГ-2) – вызывает поражение гениталий.
- Вирус герпеса человека 3 типа (ВГЧ-3) или вирус varicella-zoster (VZV) – вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай.
- Вирус герпеса человека 4 типа (ВГЧ-4) или вирус Эпштейна-Барр – вызывает инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта, ворсистую (волосатую) лейкоплакию языка.
- Вирус герпеса человека 5 типа (ВГЧ-5) – вызывает цитомегаловирусную инфекцию.
- Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) – вызывает фатальные интерстициальные пневмонии и инфекционные розеола новорожденных (ложную краснуху).
- Вирус герпеса человека 7 типа синдром хронической усталости у взрослых.
- Вирус герпеса человека 8 типа ассоциирован с саркомой Капоши, с лимфопролиферативными заболеваниями.

Вирусы простого герпеса 1 и 2 типа и VZV объединены в подсемейство α -герпесвирусов, цитомегаловирус и вирусы герпеса человека 6 и 7 типов – в подсемейство β -герпесвирусов; вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса человека 8 типа – в подсемейство γ -герпесвирусов.

Наиболее распространённые герпесвирусные заболевания вызываются ВПГ 1 и 2 типа, цитомегаловирусом и вирусом varicella-zoster.

Передача герпесвирусов происходит при контакте жидкостей тела носителя (кровь, слюна, сперма, секрет слизистых) с чувствительными участками тела неинфицированного человека – контактный путь (более характерен для ВПГ-2) и воздушно-капельным путем (более характерен для ВПГ-1 и вируса varicella-zoster).

Возможен и трансплацентарный путь передачи инфекции, причем в этом случае развивается генерализованная форма инфекции с тяжелыми поражениями не только кожных покровов, но и внутренних органов: печени, селезенки, надпочечников, головного мозга.

В дальнейшем вирус распространяется внутри организма гематогенным, лимфогенным и нейрогенным путями, инфицирует сенсорные ганглии вегетативной

нервной системы. Так для ВПГ 1 типа наиболее характерно поражение ганглиев тройничного нерва, однако распространение в другие области (например верхние и нижние шейные ганглии) также возможно. При ВПГ-2 чаще поражаются ганглии сакрального нерва S2-S5.

После инфицирования герпесвирусы в латентном состоянии находятся в организме хозяина в течение всей его жизни и при реактивации вызывают рецидивы заболевания. В течении герпетической инфекции выделяют 6 стадий:

1. **Стадия предвестников.** Во время начальной фазы инфекции вирус реплицируется в ганглиях, а затем распространяется по нервным волокнам вызывая появление покалывания, зуда и жжения в зоне иннервации соответствующего нерва. Продолжительность от нескольких часов до 1 дня.

2. **Стадия гиперемии.** Буквально в тот же день, что и покалывание возникает отек и покраснение губы. Состояние обычно сопровождается зудом и длится в среднем 1-2 дня.

3. **Стадия пузырьков.** Образуется группа из нескольких пузырьков, которые сливаются между собой в один болезненный наполненный лимфой пузырь. Обычно это происходит на второй день и сопровождается очень болезненными ощущениями.

4. **Стадия образования эрозии.** На 3 день пузырьки преобразуются в язвочки и гнойнички, которые затем формируют зону поражения. Обычно она серого цвета с ярко-красным кольцом вокруг. Жидкость, выделяющаяся из зоны поражения, содержит частички вируса в концентрации 1 млн. на 1 мл и является особо заразной.

5. **Стадия образования корочки.** С 4 по 9 день зона поражения подсыхает и образуется корочка. При этом боль становится меньше, но появляется сильный зуд. Корочки отторгаются, механическое их удаление может сопровождаться кровоточивостью.

6. **Стадия заживления.** На 9-11 день происходит затягивание раны и заживление. Тем не менее покраснение может сохраняться еще дня два. В этот период вирус возвращается в дремлющее состояние, в котором может находиться, пока не будет снова активизирован под воздействием факторов риска.

Наличие персистенции герпетических вирусов в латентном состоянии в вегетативных ганглиях во многом определяет хроническое рецидивирующее течение инфекции, влияет на характер назначаемого лечения и его результаты.

Общие принципы терапии герпетической инфекции.

До настоящего времени нет общепринятого «золотого» стандарта лабораторной диагностики инфекций вызываемых вирусом герпеса, поэтому при наличии клинических проявлений, в отсутствие лабораторного подтверждения, необходимо проведение специфической противовирусной терапии.

В настоящее время существуют специфические противовирусные препараты для лечения инфекций, вызываемых ВПГ-1 и ВПГ-2, вирусом *Varicella zoster*.

Среди препаратов, рекомендуемых в настоящее время для лечения герпетической инфекции, ациклические нуклеозиды являются единственными, обладающими доказанной эффективностью.

Особенностью противовирусной терапии при всех герпетических инфекциях

является строгое соблюдение режима дозирования препаратов. Задержка приёма или пропуск очередной дозы может вызвать явления так называемого «прорыва» – возобновления репликации вируса вследствие снижения эффективной концентрации противовирусного препарата в крови. Препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир и ганцикловир) являются пролекарствами, проникая в клетки, инфицированные вирусами, пройдя целый ряд метаболических превращений, под действием тимидинкиназы вируса становятся активными, блокируют синтез вирусной ДНК и прекращают репликацию вируса. В этой связи эффективность данных препаратов будет отмечаться только в период активной репликации вируса герпеса.

Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Системная противовирусная химиотерапия позволяет добиться исчезновения клинических проявлений первичного эпизода или рецидива инфекции, а также предупредить их появление при условии начала лечения в продромальном периоде или в течение 1 сут после появления клинических признаков герпеса. Однако она не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту, тяжесть и риск развития рецидивов в последующем.

Местное лечение очагов поражения наружными формами специфических препаратов возможно лишь при *herpes labialis* и, в сочетании с системным введением, при герпетическом кератоконъюнктивите. При его применении в продромальном периоде или сразу после первичных проявлений длительность обострения уменьшается и выраженность симптомов смягчается. В дополнение к специфическим препаратам целесообразно местное применение антисептиков при вторичной бактериальной инфекции, что способствует более быстрой эпителизации эрозивно-язвенных поражений.

Попытки одновременного назначения иммуномодуляторов, индукторов интерферона, гормонов тимуса, адаптогенов и т.п. с целью активизации факторов иммунной защиты и повышения эффективности лечения, лишены серьезных оснований. Нет ни одного исследования, выполненного в рамках доказательной медицины, свидетельствующего о положительном влиянии подобного рода «сопутствующей» терапии.

Несмотря на многочисленные и длительные исследования, до сих пор не получено эффективной профилактической вакцины против герпесвирусов. Локальный характер поражения и латентное течение инфекции без вирусемии приводят к тому, что даже успешная выработка антител не предотвращает очередного рецидива.

Клинически различают первичный эпизод герпетической инфекции и рецидив герпетической инфекции.

Орофациальный герпес.

Орофациальный герпес чаще вызывается ВПГ-1. Первичный эпизод обычно протекает в виде гингивостоматита и фарингита, рецидивы, как правило, в виде *herpes labialis*.

Наиболее частая форма первичного орофациального герпеса и встречается у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Клиническая картина герпетического стоматита складывается из общих и местных проявлений гингивостоматита (от катарального до язвенно-некротического с болезненными везикуло-эрозивными высыпаниями). Разрешение процесса происходит через 2-3 недели. Рецидивы

герпетического стоматита как у детей, так и у взрослых, менее выражены и характеризуется единичными высыпаниями.

Лечение.

Лечение первичного эпизода у взрослых пациентов проводится одним из противовирусных ЛС для приема внутрь:

- Ацикловир 0,2 г х 5 раз в сутки в течение 5 дней;
- Ацикловир 0,4 г каждые 8 ч в течение 5 дней;
- Валацикловир 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней;
- Фамцикловир внутрь 0,25 г каждые 8 ч в течение 5 дней.

Лечение первичного эпизода можно продолжать до 10 и более дней, если не произошло заживление элементов.

Лечение герпетического стоматита у детей, как правило проводится только ацикловиром, так как остальные противовирусные препараты запрещены к использованию у детей раннего возраста (валацикловир разрешен к применению с 12 лет, фамцикловир с 16 лет).

- Ацикловир 10-15 мг/кг х 4 раз в сутки (но не более 0,8г в сутки), лечение можно продолжать до 7-10 дней, если не произошло заживление элементов.
- Ацикловир 0,2 г х 5 раз в сутки в течение 5 дней при массе тела ребенка свыше 40 кг.

Лечение herpes labialis.

При ограниченных очагах и редких рецидивах herpes labialis можно ограничиться только местным лечением, которое проводится 5% кремом ацикловира или 2% кремом пенцикловира. Эффективность терапии зависит от сроков ее начала. Терапию следует начинать при появлении первых признаков наступающего рецидива в виде легкого зуда, парестезий, покраснения или в течение первых суток после появления пузырьковых высыпаний. Крем наносят на очаги поражения 5-6 раз в сутки в течение 5-10 дней. При наличии вторичной бактериальной инфекции элементы обрабатываются антисептиками. Местное лечение можно сочетать с системным применением, в случаях обширных поражений и частых рецидивов.

У взрослых пациентов используется один из нижеприведенных режимов терапии внутрь, которые обладают равной эффективностью:

- Ацикловир 0,4 г каждые 8 ч в течение 5 дней;
- Ацикловир 0,2 г х 5 раз в сутки в течение 5 дней;
- Ацикловир 0,8 г каждые 12 ч в течение 5 дней;
- Валацикловир 0,5 г каждые 12 ч в течение 3-5 дней;
- Фамцикловир 0,125 г каждые 12 ч в течение 5 дней.

Генитальный герпес.

Генитальный герпес вызывается в основном ВПГ-2, однако в последние годы увеличилась частота случаев генитального герпеса, вызываемого ВПГ-1, что отражает возросшую популярность орального секса в различных группах населения.

Основным клиническим признаком генитального герпеса являются сгруппированные везикулы, заполненные серозной жидкостью, которые трансформируются в эрозии и язвы. Обычно их появление сопровождается лихорадкой, болью, недомоганием, дизурией.

У женщин чаще всего поражаются устье мочеиспускательного канала или

половые губы, но могут возникать и экстрагенитальные поражения промежности, перианальной области, бедер и ягодиц, у 70-90% женщин диагностируется цервицит. Типичные поражения при генитальном герпесе у мужчин располагаются на головке полового члена, венечной бороздке, в уретре, на теле полового члена или в перианальной области. Реже высыпания появляются на коже мошонки, промежности, бедер или ягодиц. Первый эпизод генитального герпеса обычно протекает тяжелее, чем его рецидивы. Развитию рецидивов способствуют стресс, менструация, травмы, переохлаждения.

В настоящее время чаще встречаются атипичные клинические проявления генитального герпеса, напоминающие симптомы других инфекций передающихся половым путем (кандидоз и т.д.), дерматитов и дерматозов.

Генитальный герпес у беременных женщин может привести к инфицированию плода или новорожденного и развитию неонатального герпеса. Заражение генитальным герпесом во время беременности может привести к её самопроизвольному прерыванию. Наиболее опасным в плане инфицирования плода и новорожденного (риск составляет 30-50%) является возникновение первого эпизода заболевания во второй половине беременности и накануне родов. Заражение новорожденных в 90% случаев происходит во время родов, в 5-8% - во время беременности и лишь изредка – после родов. Риск заражения при наличии рецидивирующего генитального герпеса или возникновении первого эпизода в первой половине беременности составляет 3%.

Лечение генитального герпеса.

Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Системная противовирусная химиотерапия позволяет добиться исчезновения клинических проявлений первичного эпизода или рецидива инфекции, а также предупредить их появление при условии начала лечения в продромальном периоде или в течение суток после появления клинических признаков герпеса. Однако она не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту, тяжесть и риск развития рецидивов в последующем.

Существуют следующие подходы к системной противовирусной терапии генитального герпеса:

- Лечение первичного эпизода инфекции;
- Лечение рецидива герпетической инфекции;
- Профилактическая (супрессивная) терапия, когда пациент получает непрерывное лечение на протяжении определенного времени для предупреждения репликации вируса и развития рецидива (рис. 7.1).

Лечение первичного эпизода и рецидива герпетической инфекции:

Выбор препаратов и доз лекарственных средств, при лечении первичного эпизода и рецидива герпетической инфекции идентичен. Единственным отличием являются более длительные курсы используемые для лечения рецидива герпетической инфекции, так если при лечении первичного эпизода рекомендуется лечение в течении 5 суток, то для лечения рецидива можно продолжать до 10 и более дней, если не произошло заживление элементов.

- Ацикловир – по 0,4 г внутрь 3 раз в сутки;
- Ацикловир – по 0,2 г внутрь 5 раз в сутки;

- Валацикловир – по 0,5 г внутрь 2 раз в сутки;
- Фамцикловир – по 0,25 г внутрь 3 раз в сутки.

В дополнение к противовирусной терапии рекомендуется использовать примочки с физиологическим раствором на очаги поражения и анальгетики. Местные анестетики применяют с осторожностью из-за потенциального риска сенсibilизации. При присоединении вторичной бактериальной инфекции, пораженные участки обрабатываются антисептиками.

Профилактическая (супрессивная) терапия.

При рецидивирующих инфекциях, специфическая супрессивная противовирусная терапия, может проводиться при частоте обострений 6 и более эпизодов в год или по желанию пациента допустима и при менее частых обострениях и может продолжаться от 3-6 месяцев до 1 года и более. После 1 года такого лечения возможно по желанию пациента сделать перерыв для оценки естественного течения заболевания. При этом достаточно наблюдение в течение как минимум двух обострений.

При данном виде терапии число рецидивов уменьшается на 75% и более, облегчается их клиническое течение и улучшается психосексуальное самочувствие больных. При генитальном герпесе оно способно облегчать, укорачивать симптоматику (при начале приёма препаратов в продромальном периоде или в течение 24 часов после появления высыпаний длительность эпизода обострения снижается в среднем на 1-2 дня). Риск передачи ВПГ-2 половому партнёру от пациента, ежедневно принимающего валацикловир, при одновременном постоянном использовании презервативов снижается почти вдвое. Однако специфическое лечение не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту и тяжесть последующих рецидивов.

Профилактическая (превентивная или супрессивная) противовирусная терапия проводится одним из следующих препаратов:

- Ацикловир – по 0,4 г внутрь каждые 12 часов;
- Валацикловир – по 0,5 г внутрь каждые 24 часов;
- Фамцикловир – по 0,25 г внутрь каждые 12 часов

Существующий опыт применения супрессивной терапии показал ее эффективность и безопасность.



Рис. 7.1 Лечение генитального герпеса.

Лечение генитального герпеса у беременных.

Безопасность системной терапии беременных ацикловиром, валацикловиром и фамцикловиром полностью не доказана. Назначение ацикловира беременным во время I-II триместра противопоказано. Результаты применения валацикловира и фамцикловира при беременности носят предварительный характер и не могут быть основанием для их регулярного использования. В этой связи проводится местная терапия антисептиками.

В настоящее время допустимо применение беременным с рецидивирующим генитальным герпесом супрессивной терапии ацикловиром (0,4 г каждые 12 ч) за 4 нед до предполагаемого срока родов, что может предотвратить обострение и, таким образом, позволить родоразрешение через естественные родовые пути. При наличии у беременной симптомов генитального герпеса накануне или у роженицы во время родов показано кесарево сечение.

Опоясывающий герпес.

Возникает в результате реактивации вируса *Varicella zoster* в черепно-спинномозговых ганглиях. Обычно развивается одностороннее поражение нерва и иннервируемого им участка кожи – дерматом.

Наиболее частой локализацией являются грудные и поясничные дерматомы. Обычно начало заболевания характеризуется болью по ходу дерматома, которая появляется за 48-72 часа до высыпаний. Далее эритематозные и макуло-папулярные элементы быстро прогрессируют в везикулы, которые имеют склонность к слиянию в многокамерные пузыри. У лиц с нормальной иммунной системой сыпь нарастает в первые 3-5 дней и держится в течение 10-15 дней, иногда до 1 месяца.

Наиболее значимыми клиническими проявлениями заболевания являются острый неврит и последующая постгерпетическая невралгия. Последняя редко встречается в молодом возрасте, но после 50 лет может развиваться у 25-50% пациентов. До 50% больных данной возрастной группы страдают изнуряющей болью на протяжении месяца и более. Постгерпетическая невралгия может быть причиной постоянной или периодической колющей боли в области поражённого дерматома. Боль может усиливаться в ночное время или при перемене температуры. В наиболее тяжелых случаях невралгия может быть причиной инвалидности.

Предполагается, что повторный эпизод опоясывающего герпеса развивается у 4% больных, однако, рецидивирующие высыпания по ходу дерматома обычно вызываются ВПГ.

Лечение опоясывающего герпеса

Противовирусные препараты, используемые для лечения, укорачивают период высыпаний в среднем на 1 день, уменьшают число новых кожных элементов примерно на 25% и уменьшают общие симптомы у трети пациентов. Специфическое лечение необходимо начинать в первые 24 часа после начала заболевания. При опоясывающем лишае системная противовирусная терапия ускоряет заживление кожных элементов и уменьшает частоту острого неврита.

У взрослых используют следующие режимы лечения в течении 7-10 дней:

- Ацикловир – по 0,8 г внутрь 5 раз в сутки;
- Валацикловир – по 1 г внутрь каждые 8 часов;
- Фамцикловир – по 0,25-0,5 г внутрь каждые 8 часов.

У детей 2-16 лет применяют ацикловир внутрь 20 мг/кг в 4 приема (но не более 800 мг) в течение 5 дней.

Глава 8. Лечение кандидозных инфекций.

В настоящее время общепринятой классификации кандидозных инфекции нет, для практического здравоохранения важно различать поверхностный и инвазивный кандидоз. Кроме этого выделяют отдельные клинические формы в зависимости от места локализации.

Инвазивный кандидоз, как правило, лечится в стационарных условиях, возникает у больных с иммунодефицитными состояниями. Выделяют несколько форм инвазивного кандидоза: системный кандидоз, висцеральный кандидоз, генерализованный кандидоз.

При системном кандидозе поражается орган или несколько органов, составляющих единую систему. К этой группе относится кандидоз органов, имеющих сообщение с внешней средой: желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и мочеполовых органов.

Висцеральный кандидоз включает поражение внутренних органов и других систем, не имеющих сообщения с внешней средой. К висцеральным (органным) формам кандидоза следует отнести: кандидоз ЦНС, кардит, гематогенную пневмонию, гепатит, нефрит. Кроме того, может быть поражение костной системы, эндофтальмит.

Генерализованный кандидоз включает изолированную кандидемиию или

сочетание ее с признаками поражения внутренних органов и других систем, не имеющих контакта с внешней средой.

В амбулаторной практике наиболее часто врачи сталкиваются с поверхностными формами кандидоза: поражение слизистых оболочек полости рта, наружных половых органов, кандидозоносительство.

Кандидоз полости рта.

В настоящее время кандидоз полости рта по локализации разделяют на хейлит, глоссит, стоматит, гингивит, тонзиллит и фарингит. Клинико-морфологические варианты:

- Псевдомембранозный (налеты белого цвета, творожистого вида, снимающиеся с обнажением ярко-красного основания, иногда с кровоточащей поверхностью).
- Эритематозный (эритема с гладкой «лакированной» поверхностью, болезненность, жжение, сухость в полости рта).
- Гиперпластический (белые пятна и бляшки, трудно отделяемые от подлежащего эпителия).
- Эрозивно-язвенный (дефекты эпителия виде эрозий и язв, дно которых покрыто белесоватым налетом).

Наиболее часто кандидоз полости рта вызывает *Candida albicans*, но возможно выделение других видов грибов рода *Candida* особенно при рецидивирующем характере течения заболевания.

Диагноз устанавливается на основании клинической картины или клинической картины и лабораторного исследования (при микроскопии выявление псевдомицелия и/или почкующихся клеток, при посеве материала из пораженных участков слизистых оболочек выявление колоний кандид).

Лечение кандидоза полости рта.

Проведение антифунгинальной терапии показано при наличии следующих признаков:

- Клинические признаки;
- Выявление *Candida spp.* при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) и/или посеве материала из пораженных участков слизистых оболочек.

При ограниченном характере кандидоза слизистых можно проводить только местную терапию. При рецидивирующих формах, тяжелых формах а также у иммунокомпроментированных пациентов показана местная терапия применяется в комплексе с антимикотическими препаратами для перорального применения.

Местная терапия кандидоза видимых слизистых долгое время включала лишь местную обработку зон поражения 10-25% растворами буры в глицерине, 1-2% растворами анилиновых красителей, 2-6% растворами бикарбоната натрия. Однако в настоящее время существует большое количество противогрибковых препаратов, используемых при данном виде кандидозной инфекции. Хочется подчеркнуть о недопустимости «домашнего» (измельчения таблеток с последующем растворении их в воде) приготовления растворов для обработки полости рта, так как при данном способе приготовления растворов не достигается должного измельчения таблеток и получающаяся субстанция выступает в роли абразива, который повреждает слизистую, что ведет к распространению кандидозного процесса.

У *взрослых* пациентов препаратом *стартовой терапии* при остром кандидозе полости рта, глотки является:

- Флуконазол 0,1 г/сут в течение 3-14 дней.

Альтернативные препараты:

- Антимикотические препараты для местного применения - нистатин (сусп. 100 тыс. ЕД/мл, 5-10 мл каждые 6 ч), леворин (сусп. 20 тыс. ЕД/мл, 10-20 мл каждые 6-8 ч), натамицин (сусп. 2,5%, 1 мл каждые 6-8 ч), клотримазол (р-р 1%, 1 мл каждые 6 ч),
- При неэффективности флуконазола - увеличение его дозы до 0,2 г/сут, полиены для местного применения (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В) или итраконазол 0,2-0,4 г/сут. Длительность терапии от 3 до 14 дней.

У *детей*, как правило, в качестве препаратов первого ряда обычно используются антимикотические препараты для местного применения в виде:

- Суспензий нистатина (100 тыс. ЕД/мл, 5-10 мл каждые 6ч.), леворина (20 тыс. ЕД/мл, 10-20 мл каждые 6-8 ч), натамицина (2,5%, 1 мл каждые 6-8 ч), р-ра клотримазола (1%, 1 мл каждые 6 ч) в течение 1-2 нед.

Однако для данного вида лечения требуется строгое соблюдение следующих условий: достаточный образовательный уровень родителей, соблюдение санитарно-гигиенических правил матерью, обработку ротовой полости производить после кормления или употребления пищи и воды. При невозможности выполнить представленные выше условия целесообразнее использовать системные противогрибковые препараты – флуконазол 2мг/кг однократно.

В качестве альтернативной терапии для местной терапии может быть использован:

- Амфотерицин В (сусп. 0,1 г/мл, 1 мл каждые 6 ч). в течение 1-2 нед;

В случае рецидивирующего течения или возникновения осложнений рекомендовано использовать флуконазол 2мг/кг*1р/сут в течении 3-5 дней.

Особое внимание при лечении кандидоза ротовой полости у детей раннего возраста следует уделять санитарно-гигиеническим мероприятиям:

- Обработка сосок и бутылочек (кипячение) после каждого кормления.
- Обработка посуды, ложек (кипячение).
- Обработка игрушек (кипячение).
- Обработка платков и «слюнявчиков» (кипячение).
- Обработка сосков матери красителями.

После излечения кандидоза ротовой полости рекомендуется больше не использовать предметы, которые были в контакте с ротовой полостью ребенка.

Урогенитальный кандидоз.

Наиболее распространенными формами урогенитального кандидоза являются кандидозный баланопостит и кандидозный вульвовагинит. Все остальные виды кандидозного поражения половых органов встречаются достаточно редко. Данные формы заболевания вызывается обычно грибами *C.albicans*, при рецидивирующем течении заболевания могут встречаться не – *albicans* штаммы грибов рода *Candida*. Данный термин обычно используется, когда нет возможности идентифицировать штаммы грибов рода *Candida* и подразумевает что у пациента заболевание вызвано следующими возбудителями: *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.lusitaniae*.

Кандидозный баланопостит.

Существуют две клинические формы кандидозного баланопостита, которые могут развиваться после полового контакта.

Первая форма представляет собой истинный поверхностный баланопостит. Клинически проявляется выраженным зудом, дискомфортом, эритемой и появлением беловатого налета в области головки полового члена, которые могут переходить на его тело и мошонку. Культуральное исследование в подавляющем большинстве случаев позволяет выделить грибы рода *Candida*.

Данная форма заболевания обычно с успехом отвечает как на местную, так и на системную терапию азоловыми препаратами.

Препараты первого ряда:

- Клотримазол 1% крем, наносить на пораженную поверхность 2 раза в сутки, длительность терапии от 7 до 14 дней.
- Миконазол 2% крем, наносить на пораженную поверхность 2 раза в сутки, длительность терапии 7 дней.
- Нистатин 100тыс. ЕД/г. мазь наносить на пораженную поверхность 2 раза в сутки, длительность терапии 7 дней.

Альтернативная терапия:

- Флуконазол 0,15 г однократно внутрь.

Другая, менее клинически выраженная, но более часто встречающаяся форма обычно является рецидивирующей и нередко сопровождается отрицательными результатами культурального исследования. Симптомы в виде локальной эритемы и зуда появляются непосредственно после полового акта. Клинические проявления обычно кратковременны и исчезают после использования топических стероидов или промываний. Патогенетически эта форма представляет собой реакцию гиперчувствительности немедленного типа на антиген грибов рода *Candida*, содержащийся в вагинальном секрете у женщин с клиническими симптомами ВВК. Лечение в большей степени направлено на ликвидацию заболевания у женщины.

Вульвовагинальный кандидоз

Также как и кандидозный баланопостит вульвовагинальный кандидоз обычно вызывается грибами *C.albicans*, при рецидивирующем течении заболевания могут встречаться: *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.lusitaniae*.

В настоящее время выделяют следующие клинические формы кандидозного вульвовагинита.

- Острый вульвовагинальный кандидоз - впервые возникший с выраженной клинической симптоматикой
- Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз - 4 и более клинически выраженных эпизода заболевания в течение года.

Критерии диагностики.

Лабораторная диагностика включает:

- Микроскопия мазка отделяемого из влагалища (обнаружение дрожжевых клеток или псевдомицелия).
 - Культуральное исследование с выделением штаммов дрожжевых грибов.
- Клиническими признаками вульвовагинального кандидоза являются:
- Обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей.

- Зуд, жжение, раздражение в области наружных половых органов.
- Усиление зуда во время сна или после водных процедур и полового акта.
- Неприятный запах, усиливающийся после половых контактов.
- Отечность и гиперемия слизистых вульвы, влагалища, наружного отверстия мочеиспускательного канала.
- Эрозии и трещины слизистых оболочек, иногда – кожи с проявлениями перианального дерматита.
- Диспареуния и дизурические явления.

Однако ни один из вышеперечисленных симптомов не является специфичными для вульвовагинального кандидоза.

Таким образом, показанием к назначению антифунгинальных препаратов являются - клинические признаки кандидозного вульвовагинита в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) или посеве материала из пораженных участков слизистых оболочек.

Выделение грибов рода *Candida* не более 10^3 КОЕ/мл при отсутствии клинических симптомов не является показанием к лечению, так как от 10 до 20% женщин имеют бессимптомное носительство дрожжевых грибов.

Лечение кандидозного вульвовагинита.

Большинство случаев нетяжелого кандидозного вульвовагинита поддается терапии местными противогрибковыми препаратами. Преимуществами местных антимикотиков являются:

- Отсутствие системного действия на организм - минимальный риск побочных эффектов.
- Непосредственный контакт действующего вещества с возбудителем.
- Высокая концентрация в очаге – меньше риск развития устойчивости.
- Быстрое устранение симптомов, в том числе и за счет включения в препараты глюкокортикоидов.

В настоящее время на рынке появилось большое количество местных противогрибковых препаратов производных полиеновых антибиотиков (нистатин, леворин, амфотерицин В), имидазолов (клотримазол, кетоконазол, миконазол) и комбинированных лекарственных средств:

- Полижинакс: нистатин, сульфат полимиксина, сульфат неомицина.
- Пимафукорт: натамицин, неомицин, гидрокортизон.
- Тержинан: нистатин, тернидазол, неомицин, преднизолон.
- Нео-Пенотран: миконазол, метронидазол.
- Клион – Д: миконазол, метронидазол.

Препараты группы азолов более эффективны при местном применении, чем группы полиенов. Лечение с использованием азолов приводит к исчезновению симптоматики и микробиологической эрадикации у 80-90% пациенток после завершения курса терапии.

Системная антифунгинальная терапия проводится при тяжелом течении острого кандидозного вульвовагинита, а также при лечении рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. В настоящее время чувствительность грибов *Candida albicans* к антимикотическим средствам системного действия является практически одинаковой. В то же время *C.lusitaniae* резистентна к амфотерицину В, *C.krusei* и *C.*

glabrata к флуконазолу, что как правило определяет неэффективность стартовой антифунгинальной терапии (таб. 8.1).

Таблица 8.1

Чувствительность грибов *Candida spp.* к антимикотическим средствам системного действия

Грибы	Амф - В	Кетоконазол	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Каспо-фунгин
<i>C.albicans</i>	++	++	++	++	++	++
<i>C.tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++
<i>C.parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+
<i>C.glabrata</i>	+	+	-	+	++	++
<i>C.krusei</i>	+	+	-	+	++	+
<i>C.lusitaniae</i>	-	+	++	+	++	+

Лечение острого кандидозного вульвовагинита.

При легком и среднетяжелом течении острого кандидозного вульвовагинита в качестве препаратов выбора рекомендуются использовать местные антимикотические препараты (рис. 8.1):

- Нистатин. Вагинальные таблетки 100 тыс. ЕД, по 1 таблетке в сутки 14 дней.
- Клотримазол. Крем 1%, 1 раз в сутки от 7 до 14 дней
- Клотримазол. Вагинальные таблетки 0,1 г; по 2 таблетки в сутки в течении 3 дней.
- Клотримазол. Вагинальные таблетки 0,5 г, 1 таблетка однократно.
- Миконазол. Крем 2%, 1 раз в сутки в течение 7 дней.
- Миконазол. Вагинальные свечи 0,1 г, по 1 свече в сутки в течении 7 дней.
- Миконазол. Вагинальные свечи 0,2 г, по 1 свече в сутки в течении 3 дней.

В качестве альтернативных препаратов могут быть использованы:

- Флуконазол 0,15 г однократно внутрь.
- Итраконазол 0,2 г * 2 раза в сутки в течении 1 суток.
- Итраконазол 0,2 г * 1 раз в сутки в течении 3 суток.

При тяжелом течении острого кандидозного вульвовагинита (выраженная эритема вульвы, отек, эксфолиация, трещины) рекомендуются 7-14 дневные курсы местной противогрибковой терапии или прием 2 доз флуконазола внутрь по 0,15 г с интервалом 72 ч.

Лечение рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.

При лечении обострения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита рекомендуется использовать длительные курсы (7-14 дней) местными антимикотическими препаратами.

Препараты выбора:

- Клотримазол. Крем 1%, 1 раз в сутки от 7 до 14 дней.

- Клотримазол. Вагинальные таблетки 0,1 г; по 2 таблетки в сутки в течении 7 дней.
- Миконазол. Крем 2%, 1 раз в сутки в течение 7 до 14 дней.
- Миконазол. Вагинальные свечи 0,1 г, по 1 свече в сутки в течении 7-14 дней.
В качестве альтернативных препаратов могут быть использованы:
- Флуконазол 0,15 г внутрь 2 раза с интервалом в 72 ч.
- Итраконазол 0,2 г 2 раза в сутки внутрь в течении 3 дней.
- Кетоконазол 0,2 г 2 раза в сутки внутрь в течении 5-10 дней.

После купирования обострения рецидива пациенткам рекомендована *поддерживающая терапия*, которая включает в себя:

Препараты выбора:

- Клотримазол (вагинальные свечи по 0,5 г 1 раз в неделю).
- Флуконазол (0,1-0,15 г внутрь 1 раз в неделю).

Альтернативные препараты

- Итраконазол (0,4 г внутрь 1 раз в месяц или 0,1 г внутрь 1 раз в сутки).
- Кетоконазол (0,1 г внутрь через сутки).

Все режимы поддерживающей терапии должны продолжаться в течение 6 месяцев. При длительном применении кетоконазола возможно проявление гепатотоксического действия препарата.

Длительная супрессивная поддерживающая терапия предупреждает развитие рецидивов кандидозного вульвовагинита. Однако у 30-40% женщин при прекращении поддерживающей терапии развивается рецидив заболевания. Несмотря на то, что резистентные штаммы грибов рода *Candida* редко являются этиологической причиной кандидозного вульвовагинита, мониторинг резистентности является обязательным мероприятием у данной категории пациенток.

Лечение кандидозного вульвовагинита у беременных.

У беременных женщин системная терапия азолами противопоказана, местная терапия азолами допустима со II триместра беременности. При наличии симптомов кандидозного вульвовагинита показано применение:

Препараты выбора:

- Нистатин. Вагинальные таблетки 100 тыс. ЕД, по 1 таблетке в сутки 14 дней.
- Леворин. Вагинальные таблетки 250 тыс. ЕД, по 1 таблетке в сутки 14 дней.
- Натамицин. Свечи вагинальные 0,1, по 1 свече на ночь в течении 14 дней.

Альтернативные препараты:

- Клотримазол. Крем 1%, 1 раз в сутки от 7 до 14 дней.
- Клотримазол. Вагинальные таблетки 0,1 г; по 2 таблетки в сутки в течении 7-14 дней.
- Миконазол. Крем 2%, 1 раз в сутки в течение 7 до 14 дней.
- Миконазол. Вагинальные свечи 0,1 г, по 1 свече в сутки в течении 7-14 дней.

Лечение половых партнеров.

Кандидозный вульвовагинит в большинстве случаев не является результатом полового контакта и лечение половых партнеров не рекомендуется. Кроме того, выделение грибов рода *Candida* от полового партнера скорее свидетельствует о

хроническом течении процесса у женщины, нежели о возможности передачи этиологического агента от мужчины женщине. Однако если у полового партнера женщины с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом выделяется аналогичный штамм дрожжей с одинаковым профилем чувствительности, лечение может быть показано. У небольшого процента мужчин возможно развитие симптомов баланита или баланопостита, которые могут быть эффективно излечены местным применением препаратов азолового ряда.

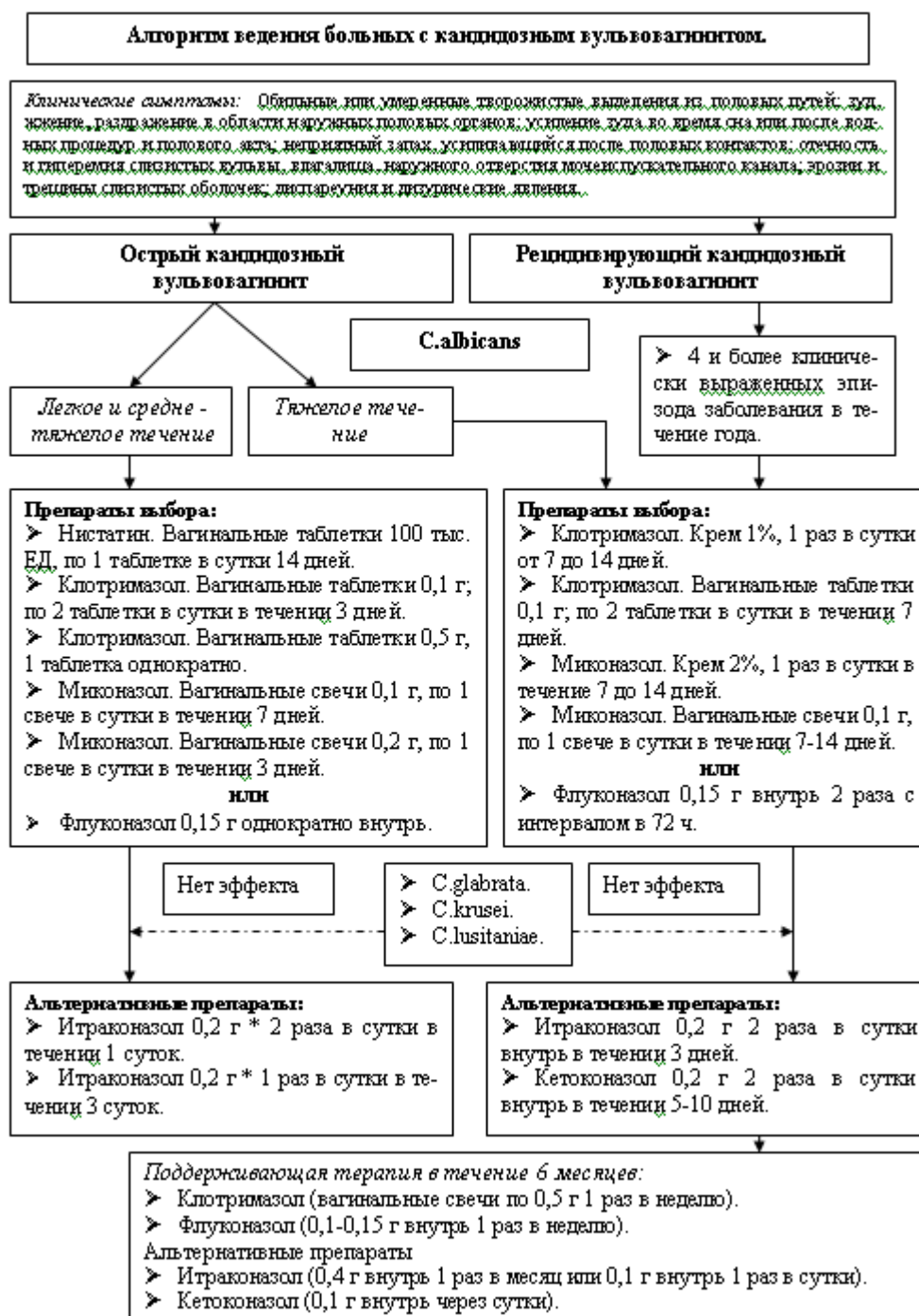


Рис. 8.1 Алгоритм ведения больных с кандидозным вульвовагинитом.

Глава 9. Профилактическое применение АМП.

Профилактическое применение антибиотиков - создание во время оперативного вмешательства определенной концентрации антибиотика для поддержания микробного числа в области хирургической раны ниже величины, при которой может возникнуть инфекция.

Несмотря на прогресс в области инфекционного контроля, появление и внедрение в клиническую практику новых антимикробных препаратов, совершенствование методов диагностики, повышение эффективности общего уровня ухода за больными, проблема профилактики и контроля нозокомиальных инфекций сохраняет свою актуальность. Комплексное эпидемиологическое исследование SENIC, в котором сравнивалась частота нозокомиальных инфекций в 1970 и 1975 - 1976 гг., показало, что 32% нозокомиальных инфекций можно предотвратить путем внедрения хорошо организованных программ инфекционного контроля, основанных на данных эпидемиологического мониторинга, это и позволит снизить потребление антибиотиков на 50%.

Согласно определению комитета по антимикробным препаратам Американского общества хирургической инфекции, *профилактическим применением антибиотиков* - является их назначение больному до микробной контаминации операционной раны или развития раневой инфекции, а также при наличии признаков контаминации и инфекции, когда первичным методом лечения является хирургическое вмешательство, а назначение антибиотика имеет своей целью снизить до минимума риск развития раневой инфекции.

Суть заключается в достижении необходимых концентраций антибиотиков в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддержание этого уровня в течение всей операции и первых 3-4 ч после оперативного вмешательства.

Цель антибиотикопрофилактики: предупреждение развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде и уменьшение стоимости и продолжительности лечения больных в стационаре.

Задачи антибиотикопрофилактики: создание терапевтических (бактерицидных) концентраций антибиотика в тканях, подвергающихся бактериальной контаминации во время операции - от наркоза до закрытия раны.

Проведение антибиотикопрофилактики, как правило, зависит от типа раны. В зависимости от риска развития послеоперационных инфекционных осложнений все хирургические вмешательства по степени микробной обсемененности принято подразделять на 4 категории: чистые, условно-чистые, контаминированные и грязные (рис. 9.1).

Чистые. Нетравматические плановые операции без признаков воспаления, которые не затрагивают ротоглотку, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт или мочеполовую систему, а также ортопедические операции, мастэктомия, струмэктомия, грыжесечение, флэбэктомия у больных без трофических нарушений, протезирование суставов, артропластика, операции на аорте и артериях конечностей, операции на сердце.

Условно чистые. Чистые операции с риском инфекционных осложнений (плановые операции на ротоглотке, пищеварительном тракте, женских половых

органах, урологические и пульмонологические операции без признаков сопутствующей инфекции), флэбэктомия у больных с трофическими нарушениями, но без трофических язв, повторное вмешательство через "чистую" рану в течение 7 дней, погружной остеосинтез при закрытых преломах, urgentные и неотложные операции по другим критериям, входящие в группу "чистые", тупые травмы без разрыва полых органов.

Контаминированные. Оперативные вмешательства на желчных и мочеполовых путях при наличии инфекции, на желудочно-кишечном тракте при высокой степени его контаминации, операции при нарушении асептики или при наличии воспалительного процесса (но не гнойного воспаления). Операции при травматических повреждениях, проникающих ранениях, обработанных в течение 4 ч.

Грязные. Оперативное вмешательство на заведомо инфицированных органах и тканях при наличии сопутствующей или предшествующей инфекции, раны или перфорация желудочно-кишечного тракта, прокто-гинекологические операции, проникающие ранения и травматические раны, обработанные по истечении 4 ч, флэбэктомия у больных с трофическими нарушениями и язвами, операции при гнойном воспалении на инфицированных тканях.

Таблица 9.1

Типы операционных ран при оперативных вмешательствах.

Тип раны	Критерии	Риск послеоперационных нагноений	Показания к проведению антибиотико-профилактики
Чистая	Отсутствие признаков острого воспаления и вовлечения ЖКТ, мочеполовых и дыхательных путей; без технических нарушений	1,5-6,9%,	Нет, за исключением высокой частоты (>5%) ИОХВ или при ИОХВ, опасной для жизни
Условно-чистая	Вовлечение ЖКТ, мочеполовых, дыхательных путей; низкая вероятность контаминации или незначительные технические нарушения	7,8-11,7%	Да
Контаминированная	Острое негнойное воспаление; серьезные технические нарушения; большой выброс содержимого полых органов; проникающие ранения со сроком <4 ч	12,9-17%	Да
Грязная	Наличие гноя; предоперационная перфорация полых органов; проникающие ранения со сроком >4 ч	10-40%	Показана антибиотикотерапия

Антибиотикопрофилактика показана при всех условно чистых и загрязненных операциях. Проведение периоперационной антибиотикопрофилактики при условно-чистых и контаминированных ранах снижает частоту послеоперационной инфекции с 10% до 1-2 % и с 22% до 10%, соответственно (таб. 9.1).

При чистых операциях профилактику проводят в случаях, когда потенциальная инфекция представляет серьезную угрозу жизни и здоровью больного (протезирование клапанов сердца, суставов, артерий, аортокоронарное шунтирование), а также при наличии у больного факторов риска развития послеоперационных инфекций. В соответствии со шкалой Американской ассоциации анестезиологов принято считать, что показанием для антибиотикопрофилактики при «чистые» операциях является степень риска 2 и выше по шкале NNIS и операции у пациентов с четко установленными дополнительными факторами риска развития инфекции (таб.9.2).

Таблица 9.2

Шкала риска американской ассоциации анестезиологов

Балл	Физикальный статус
1	Здоровый пациент
2	Пациент с нетяжелым системным заболеванием
3	Пациент с тяжелым системным заболеванием, ограничивающим повседневную активность, но не приводящим к утрате трудоспособности
4	Заболевание, приводящее к утрате трудоспособности и угрожающее жизни
5	Низкая вероятность выживания пациента в течение 24 часов или во время операции

Факторы риска развития послеоперационных инфекционных осложнений:

- Возраст свыше 70 лет
- Нарушения питания (ожирение или гипотрофия)
- Цирроз печени
- Почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность
- Сахарный диабет
- Алкоголизм или наркомания
- Злокачественные новообразования
- Спленэктомия
- Врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния
- Лечение кортикостероидами или цитостатиками
- Антибиотикотерапия до операции
- Гемотрансфузия
- Кровопотеря
- Длительность операции более 4 ч

При грязных ранах, где имеется инфекционное воспаление, антибиотикопрофилактика не проводится, а назначается антибактериальная терапия. В

отдельных случаях определить вид операционной раны не всегда возможно. Например, при операции по поводу острого аппендицита, которая является условно-чистой, достаточно трудно определить тип воспаления в брюшной полости до проведения оперативного вмешательства. Поэтому в таких случаях проводят АБП, а в дальнейшем вопрос о назначении антибиотиков решается исходя из клинической картины.

По продолжительности сроков проведения антибиотикопрофилактики различают 4 схемы:

- 1.Профилактика одной дозы (во время премедикации; 2-я доза вводится только при 3-часовых и более операциях);
- 2.Сверхкраткая (во время премедикации и затем 2-3 дозы препарата в течение суток);
- 3.Кратковременная (за 1,5-2 ч до операции и в течение 48 ч - после операции);
- 4.Продолжительная (за 12 ч и более до операции и несколько дней после операции).

Многочисленные клинические и экспериментальные наблюдения показали превосходство профилактики одной дозы и по сверхкраткой схеме.

Такая тактика вполне эффективна, снижает вероятность побочных действий антибиотиков, ограничивает возможность развития устойчивости бактерий к химиопрепаратам, обеспечивает более низкую стоимость лечения.

В некоторых случаях (высокий риск развития инфекции, тяжесть состояния больного, сложность операции) допускается продление профилактики на срок не более 48 ч.

Время введения АМП. Периоперационная антибиотикопрофилактика гораздо более эффективна в тех случаях, когда она начинается до операции и продолжается интраоперационно с целью поддержания терапевтической концентрации антибактериального препарата в крови на протяжении всей операции. Это позволяет достигнуть терапевтических концентраций антибиотика в любых гематомах, которые могут образоваться в области операционного поля.

Введение антибиотиков, начатое спустя 1–2 ч после бактериальной контаминации, значительно менее эффективно, и совершенно бессмысленно начинать антибиотикопрофилактику после ушивания раны.

Неудачи, возникающие при антибиотикопрофилактики, отчасти связаны с игнорированием таких решающих факторов, как сроки введения препарата и его доза.

У большинства пациентов первая доза антибиотика должна вводиться внутривенно во время вводного наркоза. Неоправданно введение антибиотиков ранее, чем за 1 ч до операции, а также назначение их уже после операции. В зависимости от используемого препарата и длительности операции часто бывает достаточно введения всего одной дозы антибиотика.

Преждевременное, за несколько часов до операции, или позднее введение первой дозы антибиотика снижает эффект профилактики, а неоправданно длительное проведение антибиотикопрофилактики, ведет к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Это объясняется тем, что профилактическое применение антибиотика задолго до операции или более 48 ч в послеоперационном периоде ведет к нарушению биоценоза желудочно-кишечного тракта и колонизации верхних его отделов микрофлорой толстой кишки с возможным развитием эндогенной инфекции путем бактериальной транслокации условных патогенов через

лимфатическую систему отделов тонкой кишки. Кроме того, возрастает опасность возникновения суперинфекции у оперированных больных за счет селекции антибиотикорезистентных штаммов. Поэтому антибиотик следует вводить больному в соответствующей дозе непосредственно за 10-15 мин перед операцией (внутривенно во время наркоза), либо за 40-60 мин до операции (внутримышечно) с последующими повторными инъекциями по показаниям, но не более 24 ч.

При более продолжительных операциях выбранный антибактериальный препарат должен вводиться повторно с интервалами, равными 1 или 2 периодам его полувыведения. Если продолжительность операции вдвое превышает период полувыведения антибиотика, то интраоперационно следует ввести вторую дозу (таб. 9.3).

Таблица 9.3

Зависимость времени введения повторной дозы АМП от периода полувыведения.

Антибиотик	$T_{1/2}$	Время введения повторной дозы, ч
Амоксициллин/клавуланат	1	2
Ампициллин/сульбактам	1	2
Ванкомицин	6	12
Клиндамицин	2,5	5
Метронидазол	6	12
Цефазолин	2	4
Цефуроксим	1,5	3

Путь введения АМП. Основным путем введения антибиотика при проведении периоперационной антибиотикопрофилактики является внутривенный, что обеспечивает максимальную концентрацию препарата в крови и тканях. При отдельных операциях (трансуретральная резекция простаты, ударноволновая литотрипсия) возможно внутримышечное или пероральное введение антибиотика.

Требования к антибиотику для профилактики.

- Спектр активности АМП для антибиотикопрофилактики.
- Степень проникновения АМП в ткани.
- Длительность действия.
- Отсутствие токсичности.
- Взаимодействие с другими ЛС.
- Фармакологический эффект АМП.
- Стоимость антибиотикопрофилактики.
- Показатели локальных данных резистентности микрофлоры к АМП.

Спектр активности АМП для антибиотикопрофилактики. Спектр активности антибиотика должен включать наиболее частых возбудителей послеоперационных инфекций, в первую очередь стафилококки, так как они вызывают 80% общего числа послеоперационных нагноений. Кроме того, спектр антибиотика должен перекрывать другие эндогенные микроорганизмы, контаминирующие рану при нарушении

целостности внутренних органов или слизистых оболочек. Важнейшим фактором при выборе АМП будет являться знание того, будет ли во время предстоящей плановой операции осуществлен доступ к тем участкам организма, которые достоверно колонизированы облигатными анаэробами (*Bacteroides* spp.). Если предполагается наличие анаэробной микрофлоры, например при операциях на толстой кишке, дистальных отделах подвздошной кишки или при аппендэктомии, то следует применять антибактериальные препараты, эффективные в отношении *Bacteroides* spp. В то же время в абдоминальной хирургии, акушерстве и гинекологии преобладающими возбудителями инфекций являются *E.coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. С точки зрения эффективности и безопасности наиболее приемлемыми для хирургической профилактики являются ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), альтернативой - цефотетан.

Степень проникновения АМП в ткани. Не менее важным параметром предъявляемым к АМП является хорошее проникновение в ткани - зоны риска инфицирования (таб. 9.4).

Таблица 9.4

Распределение антибактериальных препаратов в тканях.

В почках		В бронхиальном секрете
Пенициллины	Нитрофураны	П/синтетич. пенициллины
Цефалоспорины	Хинолоны	Цефалоспорины 3 генерации
Аминогликозиды	Фторхинолоны	Линкомицин
Ванкомицин	Метронидазол	Фторхинолоны
		Макролиды
В печени		В органах гениталий
Пенициллины		Цефалоспорины 2-3 генерации
Цефалоспорины		Фторхинолоны
Макролиды		Метронидазол
Тетрациклины		Макролиды
Метронидазол		
В костях		В предстательной железе
Линкомицин		Ампициллин (амоксициллин)
Тетрациклины		Цефалоспорины 2-3 генерации
Фторированные пенициллины		Тетрациклины
Цефалоспорины 2-3 генерации		Фторхинолоны
Фторхинолоны		Макролиды

Длительность действия. Период полувыведения антибиотика после однократного введения должен быть достаточным для поддержания бактерицидной

концентрации в крови и тканях в течение всего периода операции (нецелесообразно применять антибиотики с коротким периодом полувыведения: бензилпенициллин, ампициллин).

Отсутствие токсичности. Не назначать токсичные антибиотики (аминогликозиды, полимиксины).

Взаимодействие с другими ЛС. Отсутствие фармакокинетического взаимодействия с препаратами для анестезии, особенно миорелаксантами

Не применять без особых показаний антибиотики с широким спектром активности, которые используются для лечения хирургической инфекции (цефалоспорины 3-4-го поколения, карбапенемы, фторхинолоны).

Фармакологический эффект АМП. Не использовать препараты с бактериостатическим действием (тетрациклины, хлорамфеникол, сульфаниламиды).

Следует учитывать, что некоторые антибиотики (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, уреидопенициллины) могут влиять на систему свертывания крови и усиливать кровотечение.

Стоимость антибиотикопрофилактики. Хорошее соотношение стоимость/эффективность.

Показатели локальных данных резистентности микрофлоры к АМП. Следует также учитывать локальные данные о возбудителях раневых инфекций и их чувствительности к антибиотикам, чтобы своевременно вносить изменения в протоколы периоперационной профилактики. Нежелательно использовать антибиотики, способствующие быстрому развитию резистентности бактерий (карбенициллин, тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин).

В настоящее время среди имеющихся в арсенале врача АМП, нет ни одного антибиотика, который отвечал бы всем требованиям предъявляемых к АМП, поскольку каждый из препаратов обладает соответствующими «плюсами» и «минусами».

Антибиотикопрофилактика неэффективна в тех клинических ситуациях, когда сохраняются условия для длительной контаминации микроорганизмами: у пациентов с трахеостомой или интубированных (для профилактики инфекций дыхательных путей); у больных с постоянным мочевым катетером; у пациентов с центральными венозными катетерами или дренажами плевральной полости; у большинства пациентов с открытыми ранами, в том числе и ожоговыми, в этой связи таким больным проводится антибиотикотерапия.

Контроль за проведением антибиотикопрофилактики. Многие пациенты не получают показанную им антибиотикопрофилактику из-за сложности системы назначения препаратов перед трудоемкими операциями, требующими проведения большого количества подготовительных мероприятий. Эта проблема стала еще сложнее в связи с появившейся тенденцией поступления пациентов для плановых вмешательств непосредственно в операционную, что еще больше усложняет выполнение большого количества необходимых процедур за короткое время перед операцией. Вероятность того, что антибиотикопрофилактика будет случайно не выполнена, может быть сведена к минимуму путем введения системы листов антибиотикопрофилактики. Один из членов операционной бригады несет ответственность за заполнение карты, в которой указывается о проведении пациенту

показанной антибиотикопрофилактики или решение хирурга о том, что антибиотики при данной операции не показаны (таб. 9.5, таб. 9.6).

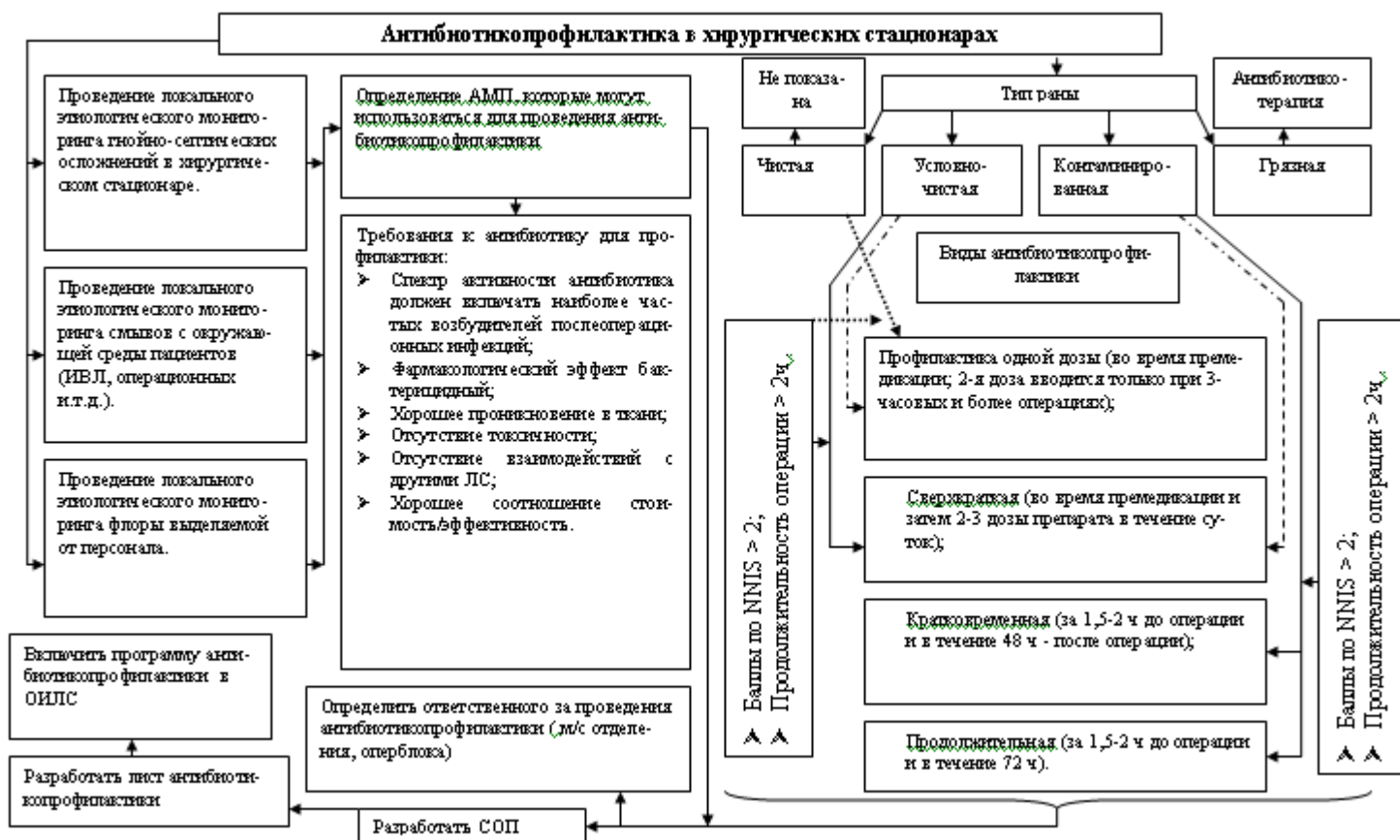


Рис. 9.1 Создание программы антибиотикопрофилактики в хирургических стационарах

Таблица 9.5

Лист антибиотикопрофилактики

Отделение _____ Номер истории болезни _____

ФИО больного _____

Пол

М		Ж	
---	--	---	--

 Возраст

--	--	--	--

Основной диагноз _____

Вид оперативного вмешательства _____

Дата и время оперативного вмешательства _____

Предполагаемая категория операции:

чистая

--

условно-чистая

--

контаминированная

--

Факторы риска:

Здоровый пациент

1 балл

Пациент с нетяжелыми системными заболеваниями

2 балла

Пациент с тяжелым системным заболеванием, не приводящим к утрате трудоспособности

3 балла

Пациент с заболеванием, приводящим к утрате трудоспособности и угрожающее жизни

4 балла

Низкая вероятность выживания пациента в течение 24 часов или во время операции

5баллов

Количество баллов:

Антибиотикопрофилактика

показана

не показана

Непереносимость антибактериальных препаратов в анамнезе (перечислить):

Выбор препарата

Торговое наименование

Время введения

Путь введения

Доза

Амоксициллин/клавуланат

1,2 грамма

Ампициллин/сульбактам

1,5 грамма

Цефазолин

1 грамм

Цефуросим

1,5 грамма

Метронидазол

0,5 грамма

Доксициклин

0,1 грамма

Осложнения антибиотикопрофилактики:

Примечания:

Таблица 9.6

Режимы периоперационной антибиотикопрофилактики

Вид операции	Вероятный возбудитель	Препараты	Дозы для взрослых
Операции на сердце			

Имплантация искусственного клапана, шунтирование, операции на открытом сердце	S.epidermidis, S.aureus, коринебактерии, грам(-) палочки	Цефазолин	1–2 г, в/в
		Цефутоксим	1,5 г, в/в2
		Ванкомицин ¹	1 г, в/в
Операции на органах брюшной полости			
Пищевод, желудок, 12-перстная кишка, группа высокого риска ³	Грамм(-) палочки, грам(+) кокки	Цефазолин	1–2 г, в/в
		Цефутоксим	1,5 г, в/в
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
		Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
Желчевыводящие пути, группа высокого риска ⁴	Грамм(-) палочки, энтерококки, клостридии	Цефутоксим	1,5 г, в/в
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
		Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
Толстый кишечник Плановые операции Экстренные операции	Грамм(-) палочки, анаэробы, энтерококки	Внутрь:	
		Канамицин, гентамицин + эритромицин ⁵	1 г 1 г
		Парентерально:	
		Амоксициллин /клавуланат	1,2 г, в/в
		Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
		Гентамицин + метронидазол	1,5 мг/кг, в/в 0,5 г, в/в
Аппендэктомия (аппендикс без перфорации)	Грамм(-) палочки, анаэробы, энтерококки	Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
		Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
Операции на мочевыводящих путях			
Трансуретральная резекция простаты, ударноволновая литотрипсия, группа высокого риска ⁶	Грамм(-) палочки, энтерококки	Ципрофлоксацин	0,5 г вн или
			0,4 г, в/в
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
		Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
Акушерско-гинекологические операции			
Вагинальная или абдоминальная гистерэктомия	Грамм(-) палочки, анаэробы, стрептококки гр. В, энтерококки	Цефазолин	1–2 г, в/в
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
		Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в

Кесарево сечение, группа высокого риска ⁷	Грам(-) палочки, анаэробы, стрептококки гр. В, энтерококки	После пережатия пуповины, вводится матери:	
		Цефазолин	1 г, в/в
		Амоксициллин/клавуланат	1,2 г, в/в
I триместр, высокий риск ⁸ :	Грам(-) палочки, анаэробы, стрептококки гр. В, энтерококки	Ампициллин/сульбактам	1,5 г, в/в
		Пенициллин	2 млн. ЕД, в/в
II триместр:		Доксициклин	0,3 г в/в (0,1 г за 1 ч до и 0,2 г через 1,5 ч после аборта)
		Цефазолин	1 г, в/в
Офтальмологические операции	S.aureus, S.epidermidis, стрептококки, грам(-) палочки, P.aeruginosa	Цефазолин	0,1 г субконъюнктивально после процедуры
		Гентамицин или ципрофлоксацин или офлоксацин или неомидин-дексаметазон-полимиксин В	Многократно местно капельно в течение 2–24 ч
Операции на конечностях			
Искусственный сустав, внутренняя фиксация перелома	S.aureus, S.epidermidis	Цефазолин	2 г, в/в
		Ванкомицин ¹	1 г, в/в
В области грудной клетки	S.aureus, S.epidermidis, стрептококки, грам(-) палочки	Цефазолин	1–2 г, в/в
		Цефуроксим	1,5 г, в/в
		Ванкомицин ¹	1 г, в/в
Протезирование или паховый разрез с вовлечением брюшной аорты	S.aureus, S.epidermidis, грам(-) палочки	Цефуроксим	1,5 г, в/в
		Ванкомицин ¹	1 г, в/в
Ампутация ноги по поводу ишемии	S.aureus, S.epidermidis, грам(-) палочки, клостридии	Цефазолин	1–2 г, в/в
		Ванкомицин ¹	1 г, в/в

¹ В стационарах, где MRSA часто вызывают раневую инфекцию, или для пациентов с аллергией на цефалоспорины и пенициллины.

² Существуют рекомендации введения повторной дозы во время операции на открытом сердце после проведения шунтирования.

³ При патологическом ожирении, обструкции пищевода, сниженной кислотности желудочного сока или гипомоторике ЖКТ.

⁴ Возраст свыше 70 лет, острый холецистит, "отключенный" желчный пузырь, механическая желтуха, камни общего желчного протока.

⁵ После соответствующей диеты и очистительных клизм принимать по 1 г в 13 ч, 14 ч и 23 ч за день до операции и в 8 ч в день операции.

⁶ Положительное культуральное исследование мочи или при отсутствии данных культурального исследования, наличие катетера перед операцией, трансректальная биопсия простаты.

⁷ Стимуляция родов или преждевременный разрыв плодного пузыря.

⁸ Воспалительные заболевания малого таза, гонорея в анамнезе или многочисленные половые партнеры.

Антимикробная профилактика инфекций в амбулаторной практике.

Антимикробную профилактику в амбулаторной практике в основном назначают для предупреждения следующих заболеваний:

➤ Рецидивов стрептококковой инфекции и ее осложнений;

➤ Инфекционного эндокардита (ИЭ);

➤ Инфекций по эпидемиологическим показаниям.

Профилактика рецидивов стрептококковой инфекции и ее осложнений.

Стрептококковый целлюлит (группы А, С, G).

Профилактическое применение антимикробных препаратов показано пациентам с частыми (> 2 раз в год) эпизодами инфекции.

Режимы профилактического применения антибиотиков:

➤ Бензатин бензилпенициллин в/м 1,2 млн. ЕД 1 раз в 4 недели.

При аллергии на пенициллины:

➤ Эритромицин внутрь 0,5 г каждые 24 ч;

➤ Азитромицин внутрь 0,25 г каждые 24 ч;

➤ Кларитромицин внутрь 0,5 г каждые 24 ч.

Стрептококковый тонзиллофарингит

Данное заболевание вызывается β -гемолитическим стрептококком группы А (*S. pyogenes*), главным образом у пациентов в возрасте 7-15 лет.

Первичная профилактика.

Основу первичной профилактики ревматической лихорадки составляют своевременная диагностика и адекватная терапия активной стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей.

Режимы первичной профилактики:

➤ Бензатин бензилпенициллин в/м 1,2 млн. ЕД, однократно;

➤ Феноксиметилпенициллин внутрь 0,5 г каждые 8-12 ч, в течение 10 дней.

Принимать внутрь за 1 час до еды.

Следует отметить, что даже спустя 7-9 дней после начала заболевания тонзиллофарингитом, данный режим также эффективно предотвращает возникновение этого осложнения.

При аллергии на бета-лактамы антибиотики:

➤ Эритромицин внутрь 0,25 г каждые 12 ч, в течение 10 дней.

Вторичная профилактика..

Основная цель - поддержание концентрации антибиотика, достаточной для предупреждения стрептококковой инфекции.

В настоящее время эффективность вторичной профилактики убедительно доказана у пациентов имеющих высокий риск рецидивов стрептококковой инфекции:

- Острая ревматическая лихорадка в любом возрасте.
- Ревматический кардит.
- Частые ревматические атаки.
- Ревматический порок сердца.

Используется Бензатин бензилпенициллин в/м 1,2 млн. ЕД, каждый месяц. У детей до 12 лет при массе тела менее 25 кг разовая доза препарата равняется 600 000 ЕД, при массе тела 25 кг и более – 1,2 млн ЕД.

Длительность вторичной профилактики составляет:

а) для лиц, перенесших острую форму ревматической лихорадки без кардита (артрит, хорея) – не менее 5 лет или до наступления возраста 18 лет.

б) для больных, перенесших первичную или повторную атаку заболевания с поражением сердца (особенно при наличии признаков формирующегося или уже сформированного порока сердца) – в течение 10 лет или до наступления возраста 25 лет.

Следует отметить, что отечественная лекарственная форма бициллин 3 и бициллин 5 на сегодняшний день не соответствует фармакокинетическим требованиям, предъявляемым к препаратам, предназначенным для профилактики стрептококковых тонзиллитов и предупреждения ревматических атак у взрослых больных.

У больных с низким риском (взрослые, перенесшие первую ревматическую атаку более 5 лет назад, у которых нет кардита и ревматического порока сердца, а также пациенты, у которых не было ревматических атак в течение 5 лет) единого мнения о необходимости и сроках проведения антибиотикопрофилактики в настоящее время нет. Могут быть использованы:

- Феноксиметилпенициллин внутрь 0,25 г каждые 12 ч
- Эритромицин внутрь 0,25 г каждые 12 ч

Следует подчеркнуть, что широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных ревматической лихорадкой в анамнезе и непереносимостью β -лактамовых антибиотиков на сегодняшний день нуждается в пересмотре из-за повсеместного нарастания резистентности БГСА к макролидам.

Профилактика инфекционного эндокардита (ИЭ).

Несмотря на современные достижения в лечении ИЭ, высокая летальность при этом заболевании (20–45%) определяет его профилактику как задачу первостепенной важности.

В настоящее время антибиотикопрофилактика ИЭ может осуществляться на основании:

- Рекомендаций Международного Общества по Химиотерапии (ISC).
- Рекомендаций Американской Ассоциации Сердца (АНА).

Рекомендации Международного Общества по Химиотерапии (ISC).

Важной областью профилактического применения антибиотиков является их использование для предупреждения развития бактериального эндокардита. Группы пациентов, у которых необходима профилактика эндокардита, ситуации, в которых она проводится, и режимы профилактического назначения антибиотиков определены специальным комитетом Международного общества по химиотерапии в 1998 г. (таб. 9.7, таб. 9.8).

Профилактика бактериального эндокардита проводится у пациентов с некоторыми видами врожденной и приобретенной патологии сердца, в том числе перенесших кардиохирургические операции.

Таблица 9.7

Состояния требующие проведения профилактики бактериального эндокардита

Группы повышенного риска	Искусственные клапаны сердца
	Врожденные пороки сердца, сопровождающиеся цианозом ("синие" пороки)
	Инфекционный эндокардит в анамнезе
Группы обычного риска	Патология клапанов сердца*:
	аортальная регургитация,
	митральная регургитация,
	аортальный стеноз,
	пролапс митрального клапана с митральной регургитацией
	Врожденные пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки), не сопровождающиеся цианозом
	Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

* Риск развития эндокардита при изолированном митральном стенозе является предметом обсуждения.

Таблица 9.8

Медицинские процедуры, при которых необходима профилактика бактериального эндокардита

Анатомическая область	Процедуры
Зубы	Удаление зубов
	Манипуляции на деснах
	Любая манипуляция у пациентов с искусственными клапанами и/или эндокардитом в анамнезе
ВДП	Тонзиллэктомия, аденоидэктомия
ЖКТ	Бужирование пищевода, операции на пищеводе
	Внутрипищеводные лазерные процедуры
	Склеротерапия варикозных вен пищевода
	Абдоминальные операции
МВП	Инструментальные вмешательства на мочеточнике или почке
	Биопсия или операции на простате или мочевыводящих путях

Процедуры с противоречивыми данными о риске возникновения эндокардита	
ВДП	Фибробронхоскопия
	Эндотрахеальная интубация
ЖКТ	Колоноскопия с биопсией или без нее
Малый таз	Трансвагинальная гистероэктомия
	Физиологические роды

Проведение профилактики эндокардита у этих пациентов необходимо при выполнении стоматологических манипуляций, удалении миндалин и аденоидов, при лечебно-диагностических процедурах в гастроэнтерологии, урологии и гинекологии. Профилактическое применение антибиотиков в перечисленных ситуациях обосновывается тем, что все они сопровождаются возникновением бактериемии, которая может привести к развитию эндокардита.

При проведении антибиотикопрофилактики бактериального эндокардита следует учитывать критерии выбора наиболее оптимального режима, в том числе с учетом аллергологического анамнеза (таб. 9.9, таб. 9.10).

Таблица 9.9

Критерии выбора режима антибиотикопрофилактики бактериального эндокардита

Режим	Критерии
Максимальный	Сердечная патология с высоким риском развития эндокардита
	Манипуляции на ЖКТ или МВП
	Многократные вмешательства
	Госпитализированные пациенты
	Общий наркоз
Минимальный	Сердечная патология с меньшим риском развития эндокардита
	Стоматологические процедуры
	Однократное вмешательство
	Амбулаторные пациенты
	Местная анестезия

Таблица 9.10

Режимы антибиотикопрофилактики бактериального эндокардита

	За 1 ч до процедуры	Через 6 ч после процедуры
Минимальный режим		
Нет аллергии на пенициллин	Амоксициллин – 3,0 г, вн	Нет

Аллергия на пенициллин	Клиндамицин – 0,3–0,6 г, вн	Нет
Допустимые модификации:		
➤Дополнительные дозы антибиотика после процедуры.		
➤Дополнительное применение аминогликозидов.		
➤Парентеральное введение антибиотика.		
Максимальный режим		
Нет аллергии на пенициллин	Ампициллин – 2 г, в/в + гентамицин 1,5 мг/кг, в/м, в/в	Амоксициллин – 1–1,5 г внутрь
Аллергия на пенициллин	Ванкомицин 1,0 г, в/в за 1 ч + гентамицин 1,5 мг/кг, в/м, в/в	Ванкомицин – 1,0 г, в/в (в течение 1 ч) через 12 ч

Рекомендации Американской Ассоциации Сердца (АНА).

Рациональный подход к профилактике ИЭ подразумевает учет следующих факторов:

а) степень риска развития ИЭ для больного с той или иной фоновой сердечной патологией;

б) степень риска бактериемии при определенных медицинских вмешательствах;

в) возможные нежелательные эффекты антимикробного средства;

г) стоимостные аспекты рекомендуемой профилактической схемы.

В соответствии с рекомендациями, разработанными комитетом экспертов Американской кардиологической ассоциации, антибиотикопрофилактика показана в наибольшей степени таким больным, у которых ИЭ не только развивается значительно чаще по сравнению с популяционными данными (умеренный риск), но и ассоциируется с высокой летальностью, т.е. при высоком риске.

Группа высокого риска:

- ✓ Искусственные клапаны сердца (включая биопротезы и аллотрансплантаты).
- ✓ ИЭ в анамнезе.
- ✓ Сложные “синие” врожденные пороки сердца (тетрада Фалло, транспозиция крупных артерий и др.).
- ✓ Оперированные системные легочные шунты.

Группа умеренного риска:

- ✓ Неоперированные врожденные пороки сердца: открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, первичный дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан.
- ✓ Приобретенные пороки сердца.
- ✓ Гипертрофическая кардиомиопатия.
- ✓ Проплапс митрального клапана с митральной регургитацией и/или утолщением створок.

Группа незначительного риска (не выше, чем в популяции) -

антибиотикопрофилактика не рекомендуется.

- ✓ Изолированный вторичный дефект межпредсердной перегородки
- ✓ Оперированные врожденные пороки сердца: дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток.
- ✓ Аортокоронарное шунтирование в анамнезе.
- ✓ Проплапс митрального клапана без митральной регургитации.
- ✓ Функциональные или “невинные” сердечные шумы.
- ✓ Болезнь Кавасаки в анамнезе без клапанной дисфункции.
- ✓ Ревматическая лихорадка в анамнезе без порока сердца.
- ✓ Водители ритма и имплантированные дефибрилляторы.

Антибиотикопрофилактика показана только при определенных вмешательствах, сопровождающихся бактериемией, вызванной потенциальными возбудителями ИЭ (таб. 9.11):

Таблица 9.11

Медицинские процедуры при которых необходима профилактика бактериального эндокардита

Стоматология	– экстракция зубов – манипуляции на периодонте – установка имплантатов – вмешательства на корне зуба и др.
Дыхательные пути	– тонзиллэктомия и/или аденотомия – операции с нарушением целостности слиз. оболочки – бронхоскопия жестким бронхоскопом
Желудочно-кишечный тракт	– склеротерапия варикозно расширенных пищеводных вен – дилатация стриктуры пищевода – эндоскопическая ретроградная холангиография при наличии холестаза – операции на желчных путях – операции с нарушением целостности слизистой оболочки кишечника
Урогенитальный тракт	– операции на простате – цистоскопия – дилатация уретры

Таблица 9.12

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется

Дыхательные пути	– интубация трахеи – бронхоскопия гибким бронхоскопом (в том числе с биопсией) **
Желудочно-кишечный тракт	– чреспищеводная эхокардиография** – эндоскопия (в том числе с биопсией)**

Урогенитальный тракт	– чрезвагинальная гистерэктомия** – влагалищное родоразрешение** – кесарево сечение
При отсутствии инфекции	– катетеризация уретры – расширение шейки матки и выскабливание – медицинский аборт – стерилизация
Прочие – катетеризация сердца, в том числе баллонная ангиопластика	– имплантация водителя ритма, дефибриллятора и эндопротеза в коронарные артерии – разрез или биопсия кожи (с предварительной хирургической обработкой) – обрезание
Примечание. * – профилактика рекомендуется у больных группы высокого риска и возможна у больных группы умеренного риска; ** – профилактика возможна у больных группы высокого риска.	

Антибиотикопрофилактика наиболее эффективна, если она проводится в периоперационном периоде в дозе, достаточной для обеспечения адекватной концентрации антибиотика в сыворотке крови во время и после вмешательства (таб. 9.13).

Таблица 9.13

Рекомендуемые схемы профилактики ИЭ при различных медицинских манипуляциях

Область манипуляции	Исходные условия	Антибиотик и схема приема
Полость рта, пищевод, дыхательные пути	Стандартная схема.	➤ Амоксициллин 2 г (50 мг/кг) внутрь за 1 ч до процедуры.
	Невозможность перорального приема.	➤ Ампициллин 2 г (50 мг/кг) в/в за 30 мин до процедуры ➤ Цефазолин 1 г (25 мг/кг) в/м или в/в за 30 мин до процедуры
	Аллергия пенициллинам.	к ➤ Клиндамицин 600 мг (20 мг/кг) ➤ Азитромицин 500 мг ➤ Кларитромицин 500 мг (15 мг/кг) внутрь за 1 ч до процедуры
	Аллергия пенициллинам невозможность перорального приема.	к и ➤ Клиндамицин 600 мг (20 мг/кг) в/в за 30 мин до процедуры

Желудочно-кишечный и урогенитальный тракты	Группа высокого риска.	➤ Ампициллин 2 г (50 мг/кг) в/м или в/в + гентамицин 1,5 мг/кг (не более 120 мг) в/м или в/в за 30 мин до процедуры; через 6 ч – ампициллин 1 г (25 мг/кг) в/м или в/в или амоксициллин 1 г (25 мг/кг) внутрь.
	Группа высокого риска с аллергией к пенициллинам	➤ Ванкомицин 1 г (20 мг/кг) в/в в течение 1–2 ч + гентамицин 1,5 мг/кг в/в или в/м (не более 120 мг) – введение завершить за 30 мин до процедуры.
	Группа умеренного риска	➤ Амоксициллин 2 г (50 мг/кг) внутрь за 1 ч до процедуры. ➤ Ампициллин 2 г (50 мг/кг) в/м или в/в за 30 мин до процедуры.
	Группа умеренного риска с аллергией к пенициллинам	➤ Ванкомицин 1 г (20 мг/кг) в/в в течение 1–2 ч – введение завершить за 30 мин до процедуры

При длительной процедуре или наличии инфекционных осложнений может возникнуть необходимость в дополнительном применении антимикробных средств.

Рекомендуемая стандартная схема профилактики стрептококкового ИЭ – однократный прием амоксициллина (2 г внутрь), который превосходит по биодоступности ампициллин и феноксиметилпенициллин. При этом сывороточная концентрация амоксициллина, в несколько раз превышающая минимальную подавляющую концентрацию для большинства стрептококков, поддерживается по меньшей мере в течение 6 ч и повторное применение препарата не требуется. У больных с аллергией к пенициллинам используют одну из альтернативных схем. При наличии в анамнезе реакции немедленного типа или системных анафилактических реакций на пенициллин, цефалоспорины I поколения применять не следует. В отличие от предыдущих рекомендаций эритромицин не считают средством выбора из-за частых нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако данный препарат можно назначать больным, ранее успешно его переносившим.

В клинической практике возможны ситуации, когда больные из групп риска уже получают антибактериальные препараты (по каким-либо иным показаниям), которые используются для профилактики ИЭ. В подобных случаях целесообразно не увеличивать дозу применяемого препарата, а назначать антибиотик другой группы. Если позволяют обстоятельства, предполагаемую (в частности, стоматологическую) процедуру желательнее провести через 9–14 дней после окончания антибиотикотерапии, что дает возможность восстановления обычной микрофлоры полости рта.

Следует особо подчеркнуть, что схема приема антибиотиков, назначаемых с целью профилактики рецидивов острой ревматической лихорадки, не соответствует таковой для предупреждения ИЭ. Кроме того, у этих больных, особенно при длительном пероральном приеме пенициллиновых препаратов, существует высокая вероятность носительства зеленящих стрептококков, являющихся относительно

устойчивыми к антибиотикам этой группы. В подобных ситуациях для профилактики ИЭ рекомендуется назначать клиндамицин или макролиды (азитромицин, кларитромицин).

Предупреждение инфекций по эпидемиологическим показаниям.

Учитывая, что антибиотики являются препаратами быстрого действия, адекватная химиопрофилактика позволяет предотвратить распространение инфекции при эпидемических вспышках (менингит, коклюш) или предотвратить рецидивы тяжелых инфекций у ряда категорий лиц. В то же время, практикуемое иногда некоторыми врачами использование антибиотиков или сульфаниламидов "с целью профилактики" при респираторных вирусных инфекциях, особенно часто у детей, применение пенициллина или гентамицина у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, для профилактики нозокомиальной пневмонии, нистатина - для профилактики кандидоза, не имеют научных доказательств. С другой стороны, антибиотики небезопасны не только для конкретного пациента, повышая риск развития нежелательных реакций, но и для общества, поскольку могут являться дополнительным фактором формирования резистентности микроорганизмов.

При наличии эпидемических вспышек или угрозе развития таковых адекватная антибиотикопрофилактика должна проводиться всем лицам, контактировавшим с источником инфекции.

Основная цель антибиотикопрофилактики – предотвращение распространения инфекции.

Менингит, вызванный N. Meningitidis.

Инфекция распространяется воздушно-капельным путем. В связи с этим, к группе высокого риска относятся лица, находившиеся в близком контакте в течение не менее 4 часов в неделю, предшествующей началу заболевания (домашние контакты), или контактировавшие со слюной пациента (при поцелуях, искусственное дыхание "рот в рот").

Режимы профилактического применения АМП:

- Рифампицин внутрь 0,6 г каждые 12 ч, в течение 2 дней;
- Ципрофлоксацин внутрь 0,5 г однократно;
- Цефтриаксон в/м 0,25 г однократно;
- Спирамицин 1,5 млн ЕД 4 раза в день внутрь в течение 5 дней.

Менингит, вызванный H. Influenzae, тип b.

Профилактическое применение антимикробных препаратов (ППАМП) должно проводиться незамедлительно при домашних контактах, а также в детских коллективах у лиц, контактировавших с заболевшими тяжелыми инвазивными инфекциями, вызванными H.influenzae (менингит, эпиглоттит), особенно при возрасте контактировавшего менее 4 лет.

Режимы профилактического применения АМП:

- Рифампицин 0,6 г внутрь 1 раз в день в течение 4 дней.

Дифтерия.

Лица, находившиеся в предыдущие 7 дней в тесном контакте с больным дифтерией (до ее выявления), вызванной токсигенными штаммами C.diphtheriae, составляют группу риска заражения этим заболеванием. К лицам, находившимся в

тесном контакте с пациентом, относятся:

- ✓ Члены семьи.
- ✓ Друзья, родственники и персонал, регулярно посещающие пациента.
- ✓ Половые партнеры или лица, имевшие интимные контакты с больным.
- ✓ Контакты в школе.
- ✓ Лица, работающие с больным в одном помещении.
- ✓ Медицинские работники, контактировавшие с выделениями из ротоглотки больного.

Режимы профилактического применения АМП:

- Бензатин бензилпенициллин в/м 1,2 млн. ЕД, однократно;
- Эритромицин 0,5 г 4 раза в день внутрь в течение 7–10 дней.

Данный антибиотик является приемлемой альтернативой (например, при аллергии на пенициллин), однако не может быть рекомендован в качестве основного препарата из-за низкой комплаентности.

Коклюш.

Инфекция передается воздушно-капельным путем, но для заражения необходим тесный и длительный контакт. В связи с этим, ППАМП рекомендуется при домашних контактах и в замкнутых коллективах. Следует отметить, что данные об эффективности ППАМП при данной патологии противоречивы.

Режимы профилактического применения АМП:

- Эритромицин 0,5 г 4 раза в день внутрь в течение 14 дней.

Сибирская язва.

После контакта со спорами.

Режимы профилактического применения АМП:

Препарат выбора:

- Ципрофлоксацин 0,5 г 2 раза в день внутрь в течение 60 дней.

Альтернативные средства (при верифицированной чувствительности возбудителя):

- Амоксициллин 0,5 г 3 раза в день внутрь в течение 60 дней.
- Доксициклин 0,1 г 2 раза в день внутрь в течение 60 дней.

При одновременном применении вакцины (не менее 3 доз) срок антибиотикопрофилактики составляет 1–1,5 мес.

Чума.

Режимы профилактического применения АМП:

- Доксициклин 0,1 г 2 раза в день
- Ципрофлоксацин 0,5 г 2 раза в день внутрь в течение 7 дней

Туляремия (в течение 24 ч после контакта).

Режимы профилактического применения АМП:

- Доксициклин 0,1 г 2 раза в день в течение 2 нед.
- Ципрофлоксацин 0,5 г 2 раза в день внутрь в течение 2 нед.

Боррелиоз Лайма.

Режимы профилактического применения АМП:

- Доксициклин 0,1 г 2 раза в день внутрь в течение 3–5 дней (от момента укуса клеща).

При лимфогранулематозе Вегенера.

Данное заболевание относится к группе системных васкулитов со склонностью к поражению респираторного тракта, почек, кожи, суставов и периферических нервов. Характеризуется прогрессирующим изъязвлением слизистой оболочки дыхательных путей и развитием инфекционных осложнений.

Режимы профилактического применения АМП:

➤ Ко-тримоксазол внутрь 0,96 г каждые 12 ч.

Колонизация метициллинорезистентным *S.aureus* (MRSA).

В качестве препарата выбора для санации носительства MRSA на коже и в носовой полости рекомендуется антибиотик для местного применения - мупироцин (бактробан) в виде 2% назальной и дерматологической мази. Назальную мазь назначают каждые 12 часов, в каждую половину носа; дерматологическую - каждые 24 часа в течение 10 дней.

Таблица 9.14

«Нехирургические» показания к профилактическому применению антимикробных препаратов (По Gilbert D.N. и соавт., 2000; Bartlett J.G., 2000, с доп.)

Показания	Препараты	Режим введения
Ревматическая лихорадка, вторичная профилактика	Бензатин бензилпенициллин	1,2 млн ЕД, в/м, 1 раз/мес
	Феноксиметилпенициллин	0,25 г, каждые 12 ч, внутрь
	При аллергии на б-лактамы:	
	Эритромицин	0,25 г, каждые 12 ч, внутрь. Длительность: при наличии кардита – в течение 10 лет или до наступления возраста 25 лет; без кардита – в течение 5 лет или до наступления возраста 18 лет
Менингит, вызванный <i>N. meningitidis</i>	Рифампицин	Дети – 10 мг/кг (до 1 года – 5 мг/кг) каждые 12 ч в течение 2 дней, внутрь
		Взрослые – 0,6 г, каждые 12 ч в течение 2 дней, внутрь
	Ципрофлоксацин	0,5 г, однократно, внутрь
	Цефтриаксон	0,25 г (у детей до 15 лет – 0,125 г) однократно, в/м
	Спирамицин	1,5 млн МЕ, 4 раза/сут (у детей 10 мг/кг/сут) в течение 5 дней, внутрь
Менингит, вызванный <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	Рифампицин	Дети старше 3 мес – 20 мг/кг, 1 раз/сут (максимальная доза 0,6 г/сут), внутрь
		Взрослые – 0,6 г 1 раз/сут в течение 4 дней, внутрь
Дифтерия	Эритромицин	Дети до 2 лет – 0,125 г каждые 6 ч, дети 2–8 лет – 0,25 г каждые 6 ч, внутрь; Взрослые – 0,5 г каждые 6 ч, внутрь. Курс – 7–10 дней

Коклюш	Эритромицин	Дети – 50 мг/кг/сут (до 2 г) в 4 приема каждые 6 ч, внутрь. Взрослые – 0,5 г каждые 6 ч, внутрь. Курс – 14 дней
Спленэктомия (профилактика пневмококковой инфекции)	Феноксиметилпенициллин	Дети до 5 лет – 0,125 г каждые 12 ч, внутрь. 6–12 лет и взрослые – 0,25 г каждые 12 ч, внутрь.
	Вакцинация пневмококковой вакциной каждые 6 лет	
Колонизация MRSA	Мупироцин, 2% мазь	2 раза/сут в каждую половину носа в течение 5 дней + 1 раз/сут на рану в течение 14 дней
Стрептококковый (гр. А, С, G) целлюлит	Бензатин бензилпенициллин	1,2 млн ЕД 1 раз/мес
	При аллергии на b-лактамы:	
	Эритромицин	0,25 г 2 раза/сут, внутрь
	Азитромицин	0,25 г 1 раз/сут, внутрь
	Кларитромицин	0,5 г 1 раз/сут, внутрь
Серповидноклеточная анемия	Амоксициллин	Дети от 3 мес до 5 лет: 0,125 г, вн, каждые 12 ч; внутрь
	Феноксиметилпенициллин	> 5 лет: 0,25 г, каждые 12 ч внутрь
	Обязательна вакцинация против дифтерии, столбняка, коклюша, кори, полиомиелита, паротита, краснухи, гепатита В, <i>H.influenzae</i> тип b, пневмококка, вируса гриппа, менингококка. Лечение эпизодов лихорадки цефтриаксон 50 мг/кг, в/в	
Сибирская язва (после контакта со спорами)	Ципрофлоксацин	Дети – 10-15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1-2 мес, внутрь. Взрослые – 0,5 г каждые 12 ч в течение 1-2 мес, внутрь.
	Офлоксацин	Взрослые – 0,4 г каждые 12 ч в течение 1-2 мес, внутрь.
	Левифлоксацин	Взрослые – 0,5 г каждые 12 ч в течение 1-2 мес, внутрь.
	Бензилпенициллин прокаин	Дети – 25 тыс ЕД/кг в/м, каждые 12 ч в течение 2 мес Взрослые – 1,2 млн ЕД в/м, каждые 12 ч в течение 2 мес
	Амоксициллин	Дети < 20 кг – 40 мг/кг/сут в 3 приема в течение 2 мес, внутрь. Дети ≥ 20 кг и взрослые – 0,5 г каждые 8 ч в течение 2 мес, внутрь.
	Доксициклин	Дети* – 2,2 мг/кг каждые 12 ч в течение 1-2 мес, внутрь. Взрослые – 0,1 г каждые 12 ч в течение 1-2 мес, внутрь.

*- Дети старше 8 лет.

Типичные ошибки антибиотикопрофилактики в амбулаторной практике.

Одной из наиболее распространенных ошибок является назначение антибактериальных препаратов при острых респираторных вирусных инфекциях с целью профилактики бактериальных осложнений. В настоящее время отсутствуют достоверные данные, свидетельствующие об эффективности и целесообразности профилактических курсов антибактериальных препаратов у больных пожилого возраста и пациентов с постоянным мочевым катетером, так как риск возможных осложнений терапии достаточно велик.

Не менее ошибочной является точка зрения о необходимости назначения одновременно с антибиотиком противогрибковых средств с целью профилактики грибковых осложнений. При кратковременном применении современных антибактериальных препаратов возможность развития грибковой суперинфекции достаточно мала. Профилактическое назначение антибиотиков системного действия (флуконазол, кетоконазол) оправдано только при назначении антибиотикотерапии больным с выраженными иммунными нарушениями, обусловленными как самим заболеванием (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования), так и применением цитотоксических препаратов. Назначение нистатина с целью профилактики грибковых суперинфекций или дисбактериоза кишечника не обосновано.

Тестовые задания

1. Комбинация антибактериальных препаратов используется:
 - A. Чтобы избежать развития устойчивости микроорганизмов
 - B. Для снижения стоимости фармакотерапии
 - C. Для расширения спектра действия комбинации препаратов при ассоциации бактериальных агентов
 - D. Если первично выбранный бактериостатический препарат оценивается как недостаточно эффективный, то должен быть добавлен бактерицидный препарат
2. Обозначьте антибиотик, действующий на пенициллинрезистентные и метициллинрезистентные штаммы микроорганизмов:
 - A. Ванкомицин
 - B. Пиперациллин
 - C. Клоксациллин
 - D. Меропенем
3. Укажите антибиотик, мало эффективный для лечения пневмококковой инфекции с высоким уровнем резистентности к пенициллину и другим антибактериальным средствам:
 - A. Цефотаксим
 - B. Цефтриаксон
 - C. Даптомицин
 - D. Амоксициллин
4. Все ниже перечисленные препараты являются антибиотиками, кроме:
 - A. Цефуроксим
 - B. Рифампицин

- C. Сульбактам
 - D. Амикацин
5. Все ниже перечисленные антибиотики обладают бактерицидным механизмом действия, кроме:
- A. Пенициллиу
 - B. Гентамицин
 - C. Доксициклин
 - D. Ванкомицина
6. Препаратами, которые вносятся в синтез бактериальной стенки, являются:
- A. Хлорамфеникол
 - B. Тетрациклины
 - C. Колистин
 - D. Пенициллины и цефалоспорины.
7. Какие из ниже перечисленных микроорганизмов являются наиболее частыми возбудителями суперинфекции?
- A. Сальмонелла, шигелла
 - B. Грибы рода *Candida*, протей и стафилококки
 - C. Кишечная палочка, микобактерии туберкулеза
 - D. Ничего из перечисленного
8. Какой из следующих препаратов не относится к антибиотикам широкого спектра действия?
- A. Цефазолин
 - B. Цефуросим
 - C. Цефтриаксон
 - D. Цефиксим
9. Какой из ниже перечисленных пенициллинов является препаратом пролонгированного действия?
- A. Феноксиметилпенициллин
 - B. Бензатин феноксиметилпенициллин
 - C. Бензилпенициллин
 - D. Клоксациллин
10. Нитрофурантоин используется только для лечения инфекции мочевого тракта, так как:
- A. Он быстро выделяется и концентрируется в моче
 - B. Быстро метаболизируется в печени, в результате чего не достигается эффективная концентрация препарата в крови
 - C. Его концентрация в почечной ткани выше, потому что он реабсорбируется в канальцах почки
 - D. Все выше перечисленное верно
11. Антибиотик, не обладающий антисинегнойной активностью:
- A. Меропенем
 - B. Цефазолин
 - C. Тикарциллин/клавуланат
 - D. Ципрофлоксацин
 - E. Цефтазидим

12. Больной пневмонией, получающий антибактериальное лечение, стал предъявлять жалобы на головокружение, неустойчивость и пошатывание при ходьбе. Применение, какого антибиотика могло вызвать эти симптомы?

- A. Спирамицин
- B. Цефуроксим
- C. Гентамицин
- D. Ко-тримоксазол
- E. Линкомицин

13. Антибиотики, используемые при лечении инфекций, вызванных метициллинчувствительным стафилококком:

- A. Бензилпенициллин
- B. Ампициллин
- C. Ванкомицин
- D. Амоксициллин
- E. Оксациллин

14. Препарат выбора при лечении инфекций, вызванных метициллинрезистентным стафилококком:

- A. Клиндамицин
- B. Метронидазол
- C. Ванкомицин
- D. Ампициллин/сульбактам
- E. Имипинем/циластатин

15. Антибактериальные препараты, обладающие антианаэробной активностью:

- A. Гентамицин
- B. Цефазолин
- C. Оксациллин
- D. Метронидазол
- E. Бициллин

16. Антибактериальные препараты, активные против атипичных возбудителей (микоплазма, хламидии, легионелла):

- A. Полимиксины
- B. Макролиды
- C. Пенициллины
- D. Аминогликозиды
- E. Нитроимидазолы

17. Ко-тримоксазол является препаратом выбора при лечении:

- A. Пнеумоцистной пневмонии у больных с иммунодефицитом
- B. Дифтерии
- C. Холангита
- D. Пневмококковой пневмонии
- E. Амебной дизентерии

18. Антибиотик, противопоказанный больным, получающим миорелаксанты, или при миастении:

- A. Ампициллин
- B. Гентамицин

- С. Эритромицин
 - Д. Линкомицин
 - Е. Ципрофлоксацин
19. Препараты, используемые для системной терапии кандидозов:
- А. Амфотерицин В
 - В. Интраконазол
 - С. Гризеофульвин
 - Д. Кетоконазол
 - Е. Нистатин
20. Цефалоспориин III поколения, обладающий наиболее длительным антибактериальным эффектом:
- А. Цефотаксим
 - В. Цефтриаксон
 - С. Цефтазидим
 - Д. Цефтизоксим
 - Е. Цефоперазон
21. Препараты, дозы которых можно не корректировать при хронической почечной недостаточности:
- А. Гентамицин
 - В. Цефоперазон
 - С. Цефотаксим
 - Д. Цефазолин
 - Е. Ванкомицин
22. Антибактериальный препарат, не активный в отношении пневмококка:
- А. Азитромицин
 - В. Бензилпенициллин
 - С. Цефтриаксон
 - Д. Амикацин
 - Е. Хлорамфеникол
23. Комбинация антибактериальных препаратов, обладающая синергизмом действия и безопасностью:
- А. Пенициллины + тетрациклины
 - В. Пенициллины + цефалоспорины
 - С. Пенициллины + макролиды
 - Д. Пенициллины + линкомицин
 - Е. Пенициллины + сульфаниламиды
24. Препараты, используемые при крупозной пневмонии, на фоне черепно-мозговой травмы:
- А. Офлоксацин
 - В. Метронидазол
 - С. Амикацин
 - Д. Цефотаксим
 - Е. Ципрофлоксацин
25. Препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных *Salmonella typhi*, являются:
- А. Канамицин

- В. Тетрациклин
 - С. Доксициклин
 - Д. Цефалоспорин;
 - Е. Хлорамфеникол
26. Антибиотик, действующий на пенициллинрезистентные и метициллинрезистентные штаммы микроорганизмов:
- А. Ванкомицин
 - В. Доксициклин
 - С. Пиперациллин
 - Д. Ко-тримоксазол
 - Е. Клоксацилин;
27. К бактерицидным лекарственным средствам относятся:
- А. Тетрациклины
 - В. Линкомицины
 - С. Сульфаниламиды
 - Д. Пенициллины
 - Е. Нитрофураны
28. Препарат с наиболее узким терапевтическим коридором:
- А. Амоксициллин
 - В. Эритромицин
 - С. Гентамицин
 - Д. Цефазолин
 - Е. Офлоксацин
29. Антибиотик, не устойчив к пенициллиназе:
- А. Оксациллин
 - В. Метициллин
 - С. Азитромицин
 - Д. Амикацин
 - Е. Феноксиметилпенициллин
30. Антибиотик, малоэффективный для лечения пневмококковой инфекции с высоким уровнем резистентности к пенициллину:
- А. Цефатоксим
 - В. Цефтриаксон
 - С. Ванкомицин
 - Д. Имипинем
 - Е. Азитромицин

Эталонные ответы:

- 1. С
- 2. А
- 3. С
- 4. С
- 5. С
- 6. Д
- 7. С
- 8. А

- 9. В
- 10. D
- 11. В
- 12. С
- 13. Е
- 14. С
- 15. D
- 16. В
- 17. А
- 18. В
- 19. А
- 20. В
- 21. В
- 22. D
- 23. В
- 24. D
- 25. D
- 26. А
- 27. D
- 28. С
- 29. Е
- 30. А

Список литературы.

1. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Решедько Г.К. Методические рекомендации. Смоленск. - 2000. – с. 27.
2. Ахметова Л.И., Розанова С.М. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов шигелл и сальмонелл, выделенных в г. Екатеринбурге. Информационное письмо. Уральская ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии совместно с Лабораторией микробиологии Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка. Екатеринбург. - 2000. – с. 31.
3. Боронина Л.Г., Блинова С.М. Антибиотикорезистентность штаммов *H. influenzae*, выделенных в Екатеринбурге в 2000-2005гг. у детей с инфекцией различной локализации. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2007. – Т. 9, № 2. - С. 187-193.
4. Дворецкий Л.И. Какой антибиотик следует назначать больному с инфекциями нижних дыхательных путей? // Врач. - 2007. - № 6. - С. 63-67.
5. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д., и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. - Т. 4, № 4. – с. 325-336.

6. Иванов А.С., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Аксенова Г.В., Шахмарданов М.З., Кветная А.С., Страчунский Л.С. Мониторинг антибиотикорезистентности шигелл в России. Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 80-летию образования кафедры инфекционных болезней ММА им. И.М. Сеченова «Инфекционные и паразитарные болезни в современном обществе. Клинико-лабораторное обеспечение инфектологии», тезисы докладов. Москва. - 2003. - С.86.
7. Каманин Е.И., Стецюк О.У. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 257с.
8. Ключников П.И. Перспективы развития больниц: аналитический обзор. // Главный врач.- №5. - 1998. - с.14-20.
9. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. Т. 2, № 3. – с. 74-81.
10. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Капительный В.А. Инфекции мочевыводящих путей и беременность. // Гинекология. 2007. – Т. 9, № 1. – с. 15-19. www.consilium-medicum.com.
11. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с синуситом: Приказ МЗ и соц. развития РФ №289 от 29.11.2004.- М., 2004.
12. Определитель бактерий Берджи. рук-во / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. 9-е изд. В 2 т. Пер. с англ. под ред. Г. А. Заварзина. М.: Мир, 1997. с. 1084.
13. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. / Под ред. Л.А. Баранова и Л.С. Страчунского. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2007. – Т.9, № 3. - С. 200-210.
14. Практическое руководство по антиинфекционной терапии: Рук. для врачей / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
15. Рациональная антимикробная фармакотерапия: рук-во / Под ред. В.П. Яковлев, С.В. Яковлев. М.: Литтерра, 2003. 1008с.
16. Сазыкин Ю.О. П. Эрлих и начало современной антимикробной химиотерапии. // Антибиотики и химиотер. – 1999. Т.44, №12. – с.5-14.
17. Синопальников А.И. Современные рекомендации по ведению больных внебольничной пневмонией: критический анализ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. – Т. 5, № 3. - с. 24-29.
18. Синопальников А.И. Современные рекомендации по ведению больных внебольничной пневмонией: критический анализ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. – Т. 5, № 3. - с. 24-29.
19. Синякова Л.А., Косова И.В. Инфекции мочевых путей у беременных. Современные подходы к лечению. // Эффективная фармакотерапия в

- акушерстве и гинекологии. – 2008. - № 1. – с. 11-14.
20. Смоленов И.В. Роль не антибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. – Т. 5, №3. - с. 18-23.
 21. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А., группа исследователей проекта СтЭнт. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – с. 157-163.
 22. Чижмон М. Этиология внебольничной пневмонии и резистентность к антимикробным препаратам основных возбудителей инфекций дыхательных путей: европейский взгляд // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - Том 5, № 3. - с. 3-8.
 23. Шевелев А.Н., Сивая О.В., Фаращук А.Н. Резистентность штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у детей с амбулаторными инфекциями мочевыводящих путей (АИМП). IV международная конференция МАКМАХ «Антимикробная терапия», 2001.
 24. Abrahamian F. Dog bites: bacteriology, management, and prevention.// *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2000. - Vol.2 - P.446–53.
 25. Ahmetova L.I., Babkin P.A., Kogan M.I. e.a. Resistance of *E.coli* isolates from women with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in Russia: result of multicenter study UTIAP // UTI symposium «Hot topics in urinary tract infections», January 24-26. Budapest, Hungary. - 2003. - Abs. 5.
 26. Allegra L., Blasi F., de Bernardi B., et al. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a reevaluation of previously published data of a placebocontrolled randomized study. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol.14. P.149-155.
 27. Saunders W.B. AMA., *Drug Evaluations*. Philadelphia, (6th edn) 1986, p23.
 28. Anon., «Paediatric products in US development», *Scrip*, № 1564, 7 Nov 1990, p. 24.
 29. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. // *Ann. Intern. Med.* - 1987. - Vol. 106. P.196-204.
 30. Bailey R.R. Single dose monuril for the treatment of women with bacterial cystitis. 2002. p. 42.
 31. Balter M.S., La Forge J., Low D.E., et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary. // *Can. Respir. J.* – 2003. - Vol. 10. - P. 248-58.
 32. Bartlett A.V., Moore M., Gary G.W., Starko K.M., Erben J.J., Meredith B.A. Diarrheal illness among infants and toddlers in day care centers. II. Comparison with day care homes and households. // *J. Pediatr.* – 1985. - Vol. 107. – P. 503-9.
 33. Bartlett J.D., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. // *Clin. Infect. Dis.* 2000. № 31. P.347-382.

34. Blasi F., Ewig S., Torres A., et al. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. - Vol. 19. – P. 361-9.
35. Breese B.B. A simple scorecard for the tentative diagnosis of Streptococcal pharyngitis. // *Am. J. Dis. Child.* – 1977. - Vol. 131. – P.514-517.
36. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. // *Thorax.* 2001. Vol. 56, Suppl. 6. P. 151-164.
37. Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P., et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room [abstract]. // *Med. Decis. Making.* – 1981. - Vol. 1. – P.239-46.
38. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. // *Thorax.* 2004. Vol. 59, Suppl. 1. P.1232.
39. Clyne A.C., Jamieson C.W. The patient's opinion of day care vein surgery. // *Br. J. Surg.* - 1978. - Vol. 65, Suppl. 3. - P.194-196.
40. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. - Vol. 38. - 994-1000.
41. de Groot R. Antibiotic Resistance in *Haemophilus influenzae*. // Rotterdam, Erasmus University. – 1991. - Vol. 1. – p. 13.
42. Dekhnich A.V., Stratchounski L.S., Edelstain I.A., Narezkina A.D. Activity of linezolid against nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in Russia: results of multicentre study. Proceedings of the 4th European Congress of Chemotherapy and Infection; 2002 May 4-7; Paris, France. Abstract PM221.
43. Dekhnitch A., Kretchikova O., Kozlov R., Stratchounski L. Antibiotic resistance of enterococci isolated from premature born infants. In: European Congress of Chemotherapy; 1998 May 10-13, Hamburg, Germany. P.104. Abstract: T273.
44. Diederens B.M., van der Valk P.D., Kluytmans J.A., et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. // *Eur. Respir. J.* – 2007. - Vol. 30. – P. 240-44.
45. Du Pont H.L. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1997. - Vol. 92. – P.1962-75.
46. EARSS Annual Report 2001. Режим доступа: <http://www.earss.rivm.nl> (дата обращения 12.02.2008).
47. Garotta F. Messa A. Safety profile of ceftizoxime: an Italian experience on 14,007 patients. // *Journal of Chemotherapy.* 1991. – Vol. 3, Suppl. 2. – P. 36-38.
48. Gaukroger P.B. Paediatric analgesia: Which drug? Which dose? // *Drugs.* – 1991. – Vol. 41, Suppl. 1. – P. 52-59.
49. Grudinina S.V., Sidorenko S.V., Rezvan S.P., Kotosova L.K., Krotova L.A., Tishkov V.I., Fedorchuk V.V. Five year surveillance of *Streptococcus pneumoniae* resistance in Moscow, Russia. 43rd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September, 2003, p.132. Abstract: C2-945.
50. Gruneberg R.N. Global surveillance through PROTEKT: The first year. // *J. Chemother.* - 2002. - Vol.14, Suppl. 3. - P. 9-16.
51. Guillebaud J. Contraception: your questions answered, London, Churchill

- Livingstone, (revised edn) 1991, pp293-4.
52. Hamilton-Miller J. Switch therapy: the theory and practice of early change from parenteral to non-parenteral antibiotic administration. // *Clin. Microbiolog. Infection.* – 1996. – Vol. 2. – P. 12-19.
 53. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H. et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. P. 1399-1408.
 54. Henry J. The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs, London, Dorling Kindersley, (2nd edn) 1991, p20.
 55. Hines J., Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 23. – P.1292-1301.
 56. Holt J.G. Bergey's manual of determinative bacteriology. 9th ed. Baltimor: Williams & Wilkins; 1994.;
 57. IFPMA Code of Pharmaceutical Marketing Practices, Geneva, IFPMA, 1989, p. 4.
 58. Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial stepdown therapy. // *Clin. Drug Invest.* – 1996. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. 1-9.
 59. Johnson A.P., Warner M, Livermore D.M. Activity of linezolid against multi-resistant gram-positive bacteria from diverse hospitals in the United Kingdom. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – Vol.45. – P. 225-230.
 60. Kahlmeter G. An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections: the ECO-SENS Project. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 69-76.
 61. Kehl K.S., Havens P., Behnke C.E., Acheson D.W. Evaluation of the premier EHEC assay for detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. - Vol. 35. – P. 2051-2054.
 62. Kozlov R.S., Bogdanovitch T.M., Appelbaum P.C., Ednie L., Stratchounski L.S., Jacobs M.R., Bozdogan B. Antistreptococcal activity of telithromycin compared with seven other drugs in relation to macrolide resistance mechanisms in Russia. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2002. - № 46. p 2963-8.
 63. Lanza O., Kerkvliet E. Ojo con los antidiarreicos: el abuso de antidiarreicos en America Latina, Montevideo, AIS/IOCU, 1991, p. 35-40.
 64. Laurence D.R., Bennett P.N. *Clinical Pharmacology*, Edinburgh, Churchill Livingstone, (6th edn), 1987, p. 140.
 65. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.E. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. // *Clin. Infect. Dis.* 2000. Vol. 31. P. 383-421.
 66. Mitchell M. Patients' perceptions of day surgery: A literature review // *Ambulatory Surgery.* - 1999. - Vol. 7. - P.65-73.
 67. Mitchell. M. Summary of studies into adult patients' perceptions of day surgery. // *Ambulatory Surgery.* - 1999. - Vol.7. - P.75-100.
 68. Mclsaac W.J., White D., Tannenbaum D., Low D.E. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. // *Can. Med. Assoc. J.* – 1998. - Vol. 158. – P. 75-83.

- isolated from children with community-acquired respiratory tract infections (CARTI). In: 6th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones; 2002 Jan 23-25, Bologna, Italy. p.91 Abstract: 3.11.
86. Stratchounski L., Reshedko G., Stetsiouk O., Kretchikova O., Riabkova E. Results of Russian country-wide surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria (ngnb) from 28 intensive care units (ICUs). In: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16-19, Chicago, USA. P.113. Abstract: 67.
87. Stratchounski L., Shevelev A., Korovina N., Edelstein I., Kozlova L., Zorkin S., Katosova L., Papajan A., Marusina N., Vjalkova A., Agapova E. Resistance of *E. coli* isolated from children with community-acquired urinary tract infections (CAUTIs) in Russia: Results of multicenter study «ARMID». In: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002 Sep 27-30, San Diego, CA, USA. P.253. Abstract: G-1469.
88. Talan D, Citron D, Abrahamian F et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. // N. Engl. J. Med. – 1999. - Vol.340. – P. 85.
89. This Official Statement of the American Thoracic Society was approved by the ATS Board of Directors March 9, 2001. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - Vol.163. - P. 1730-1754.
90. Walsh B.T., Bookheim W.W., Johnson R.C., Tompkins R.K. Recognition of Streptococcal pharyngitis in adults [abstract]. Arch Intern Med 1975; 135:1493-7.

не продолжительность отгрузки > 24ч

группа
группа
0,5
и 0
при
лет
ОММ
судно
мясо
для (с
мо о
и до
крат
10
10
немс