

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012

© В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, С.В. Яковлев
© Коллектив авторов

ISBN 978-5-91482-024-1

Редакторы:

академик РАН и РАМН **В.С. Савельев**,
академик РАМН **Б.Р. Гельфанд**,
профессор **С.В. Яковлев**

Координаторы проекта:

Б.З. Белоцерковский,
Е.Б. Гельфанд, **Д.Н. Проценко**

Авторский коллектив:

Абакумов Михаил Михайлович –
д.м.н., профессор, заместитель директора
НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского, Москва

Багдасарова Елена Анатольевна –
д.м.н., профессор кафедры госпитальной
хирургии № 2 лечебного факультета
Первого Московского государственного
медицинского университета
им. И.М. Сеченова

Багненко Сергей Фёдорович –
академик РАМН, д.м.н., профессор,
и.о. ректора Санкт-Петербургского
государственного медицинского
университета им. академика И.П. Павлова
МЗ РФ

Белобородов Владимир Борисович –
д.м.н., профессор кафедры инфекционных
болезней Российской медицинской
академии последипломного образования,
вице-президент Альянса клинических
химиотерапевтов
и микробиологов, Москва

Белоцерковский Борис Зиновьевич –
к.м.н., доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии факультета
усовершенствования врачей Российского
национального исследовательского
медицинского университета
им. Н.И. Пирогова, заведующий
отделением анестезиологии
и реанимации ЦКБ Московской
Патриархии им. Свт. Алексия

Брусина Елена Борисовна –
д.м.н., профессор, заведующая
кафедрой эпидемиологии Кемеровской
государственной медицинской академии,
главный эпидемиолог Департамента
охраны здоровья населения Кемеровской
области

Гельфанд Борис Романович –
академик РАМН, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии факультета
усовершенствования врачей
Российского национального
исследовательского медицинского
университета им. Н.И. Пирогова,
вице-президент РАСХИ, Москва

Гельфанд Елизавета Борисовна –
к.м.н., доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии факультета
усовершенствования врачей
Российского национального
исследовательского медицинского
университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Григорьев Евгений Георгиевич –

чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор,
директор Научного центра
реконструктивной и восстановительной
хирургии Сибирского отделения РАМН,
заведующий кафедрой госпитальной
хирургии Иркутского государственного
медицинского университета

Дибиров Магомед Дибирович –

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
хирургических болезней и клинической
ангиологии Московского государственного
медико-стоматологического университета,
вице-президент РАСХИ

Елисева Екатерина Валерьевна –

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой
общей и клинической фармакологии
Владивостокского государственного
медицинского университета МЗ РФ

Журавлёва Марина Владимировна –

д.м.н., профессор кафедры клинической
фармакологии и пропедевтики внутренних
болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
Главный клинический фармаколог
Департамента здравоохранения г. Москвы

Кириенко Александр Иванович –

академик РАМН, д.м.н., профессор,
кафедра факультетской хирургии
им. С.И. Спасокукоцкого Российского
национального исследовательского
медицинского университета
им. Н.И. Пирогова, Москва

Климко Николай Николаевич –

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
клинической микологии, аллергологии
и иммунологии Северо-Западного
государственного медицинского
университета им. И.И. Мечникова,
член правления МАКМАХ,
Санкт-Петербург

Клясова Галина Александровна –

д.м.н., профессор, заведующая
лабораторией клинической микробиологии,
микологии, антимикробной терапии
Гематологического научного центра РАМН,
Москва

Козлов Роман Сергеевич –

д.м.н., профессор, директор НИИ
антимикробной химиотерапии Смоленской
государственной медицинской академии,
президент МАКМАХ

Кубышкин Валерий Алексеевич –

академик РАМН, д.м.н., профессор,
директор Института хирургии
им. А.В. Вишневского, Москва

Левит Александр Львович –

д.м.н., профессор кафедры анестезиологии
и реаниматологии ФПКПП Уральской
государственной медицинской академии,
заведующий отделением анестезиологии
и реанимации Свердловской областной
клинической больницы № 1,
г. Екатеринбург

Лобачёва Галина Васильевна –

д.м.н., профессор, руководитель отдела анестезиологии и интенсивной терапии Российского научного центра сердечно-сосудистой хирургии, Москва

Нехаев Игорь Владимирович –

д.м.н., заведующий отделением интенсивной терапии, Российский онкологический научный центр, Москва

Новожилов Андрей Альбертович –

д.м.н., заведующий отделением гнойной хирургии Центрального военного госпиталя им. Н.Н. Бурденко, Москва

Омельяновский Виталий Владимирович –

д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, директор НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики ВПО «РГМУ», председатель Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению, Главный клинический фармаколог МЗ Правительства Московской области

Полушин Юрий Сергеевич –

чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского

государственного университета, заместитель директора по анестезиологии и реаниматологии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, президент общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Санкт-Петербург

Проценко Денис Николаевич –

к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации Городской клинической больницы № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы

Прудков Михаил Иосифович –

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург

Руднов Владимир Александрович –

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии, вице-президент МАКМАХ, г. Екатеринбург

Савельев Виктор Сергеевич –

академик РАН и РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого

Российского национального
исследовательского медицинского
университета им. Н.И. Пирогова,
председатель Российского общества
хирургов, президент РАСХИ, Москва

Сажин Александр Вячеславович –
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
хирургии Российского национального
исследовательского медицинского
университета им. Н.И. Пирогова,
Москва

Сидоренко Сергей Владимирович –
д.м.н., профессор НИИ детских инфекций
ФМБА РФ, Санкт-Петербург, кафедра
микробиологии Северо-Западного
федерального медицинского университета
им. И.И. Мечникова, вице-президент
Альянса клинических химиотерапевтов
и микробиологов, Санкт-Петербург

Скороглядов Александр Васильевич –
д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой травматологии, ортопедии и
военно-полевой хирургии Российского
национального исследовательского
медицинского университета
им. Н.И. Пирогова, Москва

Смирнов Сергей Владимирович –
д.м.н., профессор, руководитель Ожогового
центра НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского, Москва

Суворова Маргарита Петровна –
к.м.н., ассистент кафедры госпитальной
терапии № 2 Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова, Москва

Сухих Геннадий Тихонович –
академик РАМН, д.м.н., профессор,
директор ФГУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова» Росмедтехнологий, Москва

Феоктистова Юлия Владимировна –
к.м.н., старший клинический фармаколог
Краевого клинического центра
специализированных видов медицинской
помощи, кафедра общей и клинической
фармакологии Владивостокского
государственного медицинского
университета МЗ РФ

Хачатрян Нана Николаевна –
д.м.н., профессор кафедры хирургических
болезней и клинической ангиологии
Московского государственного медико-
стоматологического университета

Хрипун Алексей Иванович –
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
хирургии и эндоскопии ФУВ Российского
национального исследовательского
медицинского университета
им. Н.И. Пирогова, заместитель
руководителя Департамента
здравоохранения г. Москвы

Хубутия Анзор Шалвович –

чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор,
директор НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского, Москва

Шабунин Алексей Васильевич –

д.м.н., профессор, главный врач
Городской клинической больницы № 1
им. Н.И. Пирогова, Москва

Шляпников Сергей Алексеевич –

д.м.н., профессор, руководитель Центра
по лечению тяжелого сепсиса НИИ скорой
помощи им. И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург

Яковлев Сергей Владимирович –

д.м.н., профессор кафедры госпитальной
терапии № 2 Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова, президент Альянса
клинических химиотерапевтов
и микробиологов, Москва

Содержание

Введение	9
Раздел 1. Современные проблемы инфекций в стационаре и распространение антибиотикорезистентности. Особенности РФ	10
Раздел 2. Цель и задачи Практических рекомендаций	19
Раздел 3. Организационные вопросы осуществления проекта и административная поддержка	21
Раздел 4. Стратегические вопросы рационализации использования антимикробных препаратов в стационарах	23
Раздел 5. Организация отдела антимикробной терапии / клинической фармакологии	30
Раздел 6. Больничный формуляр антимикробных средств и рекомендации по терапии	33
Раздел 7. Контроль нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности	37
Раздел 8. Тактические вопросы рационального применения АМП	44
Раздел 9. Антибиотикопрофилактика нозокомиальных инфекций	55
Раздел 10. Оптимизация работы микробиологической лаборатории по диагностике и лечению инфекций	66
Раздел 11. Применение АМП у беременных	85
Приложения	93

Введение

Проблема антибиотикорезистентности стала особенно актуальной и тревожной в XXI веке. В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получили широкое распространение нозокомиальные штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству антимикробных препаратов (полирезистентность), а иногда и ко всем (панрезистентность). Полирезистентность обычно характерна для нозокомиальных штаммов как грамположительных бактерий (стафилококки, энтерококки), так и грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). В стационарах нашей страны традиционно преобладают резистентные стафилококки (MRSA) и энтеробактерии, устойчивые к цефалоспориновым антибиотикам в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра. В последние пять лет очень тревожной стала ситуация в ОРИТ с ацинетобактериями, которые постепенно стали доминирующими возбудителями нозокомиальных инфекций, проявляют слабую чувствительность к большинству антибиотиков, включая карбапенемы.

С другой стороны, в последние годы отмечена устойчивая тенденция к количественному снижению на рынке новых антимикробных препаратов (АМП), преодолевающих антибиотикорезистентность. Перспективы разработки принципиально новых антибиотиков для лечения нозокомиальных инфекций выглядят удручающе.

В этой связи решение проблемы лечения в стационаре инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, связано в основном не с ожиданием рождения новых АМП, а с разработкой и внедрением решительных и адекватных мер по сдерживанию антибиотикорезистентности. Комплекс необходимых для стационара мероприятий по рационализации использования АМП, сдерживания антибиотикорезистентности, по контролю нозокомиальных инфекций обозначается как управление антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship) и представлен в Практических рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения АМП в стационарах России.

Настоящие Практические рекомендации предназначены в помощь врачам, имеющим задачу оптимизировать применение антимикробных препаратов, и адресованы тем специалистам стационаров, которые имеют возможность влиять на принятие решений по стратегическим и тактическим вопросам использования АМП, – главным врачам и заместителям главного врача стационара, клиническим фармакологам, микробиологам, клиническим эпидемиологам.

Раздел 1. Современные проблемы инфекций в стационаре и распространение антибиотикорезистентности. Особенности РФ

В настоящий момент известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведёт к закономерному росту устойчивости последних к используемым препаратам. Настораживающим фактом является и то, что в последнее десятилетие выделение резистентных возбудителей и от пациентов с внебольничными инфекциями уже является «нормальным» явлением. Действительно клинически значимый рост устойчивости к пенициллину и макролидам впервые продемонстрировали пневмококки как возбудители внебольничных инфекций дыхательных путей [1]. Проблема селекции внебольничных MRSA и вызванных ими инфекций кожи и мягких тканей уже стала реальной в ряде зарубежных стран [2, 3]. В начале текущего тысячелетия исследователями отмечена тенденция роста продукции БЛРС грамотрицательными энтеробактериями – возбудителями осложнённых абдоминальных инфекций [4].

Другим, ещё более негативным феноменом использования АМП является «параллельный ущерб», заключающийся в селекции полирезистентных микроорганизмов. Отличительным моментом параллельного ущерба как более широкого понятия является селекция резистентности не только и не столько среди штаммов возбудителей, на которых была направлена антибактериальная терапия (АБТ), но и среди микроорганизмов, не являвшихся этиологически значимыми, более того – среди микроорганизмов, изначально даже не входивших в спектр активности препарата.

В свете концепции параллельного ущерба в зоне «особого внимания» находятся как ряд устойчивых к антибиотикам возбудителей, так и некоторые классы АМП, использование которых сопровождается повышенным риском селекции таких микроорганизмов. Продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA), ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE), неферментирующие продуценты металло-бета-лактамаз (МБЛ), *C. difficile* и стабильно дерепрессированные штаммы энтеробактерий вызывают множество неоднородных, но преимущественно тяжёлых инфекционных процессов, большинство из которых имеет нозокомиальную природу. Цефалоспорины относятся к наиболее используемому классу АМП, тем не менее,

согласно данным исследований, они же являются и наиболее «неблагонадёжными» антибиотиками, использование которых сопровождается выраженным параллельным ущербом. Карбапенемы и комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз являются в этом смысле относительно безопасными [5-7].

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в многоцентровом исследовании антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ), частота выделения БЛРС-продуцирующих энтеробактерий составляет 70,1% (n=726), причём этот феномен характерен для 90,0% (n=334) штаммов *K. pneumoniae* и 67,4% (n=205) штаммов *E. coli* [8]. Эти неутешительные данные свидетельствуют, что для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, можно использовать только карбапенемы, активность которых мало изменяется со временем.

К сожалению, антибиотикорезистентность характерна не только для нозокомиальных штаммов микроорганизмов. В Европейском исследовании показано, что при внебольничных осложнённых абдоминальных инфекциях выявляются энтеробактерии, продуцирующие БЛРС [9]. Важно отметить, что продуценты БЛРС характеризуются более высоким профилем устойчивости практически ко всем классам АМП. Как показало цитируемое исследование, только карбапенемы сохраняли высокую активность по отношению к энтеробактериям вне зависимости от наличия и отсутствия продукции ими БЛРС. В Российском пилотном многоцентровом исследовании этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей перитонитов установлено, что *E. coli* и *Klebsiella spp.* являлись наиболее частыми возбудителями перитонитов как внебольничной, так и нозокомиальной этиологии. Обобщённые данные свидетельствуют о более высоком профиле антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов возбудителей по сравнению с внебольничными: продукция БЛРС была выявлена у 21% внебольничных и 59% нозокомиальных штаммов, причём первое является достаточно неожиданным и неприятным сюрпризом.

Таким образом, на сегодняшний день в России единственной группой АМП, к которым практически отсутствует резистентность энтеробактерий, являются карбапенемы [10]. Вместе с тем растёт число сообщений зарубежных авторов

о выделении грамотрицательных энтеробактерий, устойчивых к этому классу АМП (P. J. van Duijn et al., 2011).

Результаты большого количества исследований подтверждают зависимость между использованием цефалоспоринов и риском колонизации или инфекции, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий. Так, исследуя вспышки инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями в нескольких больницах Бруклина, авторы показали, что потребление цефалоспоринов и азтреонама прямо коррелирует с частотой выделения БЛРС-продуцирующей *K. pneumoniae* и полирезистентного *A. baumannii* ($p=0,05$ и $0,03$ соответственно) [11, 12].

Другие исследования, имеющие дизайн «случай-контроль», также продемонстрировали зависимость между предшествующим использованием цефалоспоринов III поколения и риском инфекции или колонизации БЛРС-продуцирующими энтеробактериями [13, 14]. В проспективных исследованиях, в которые были включены 12 больниц по всему миру и 13 больниц в Испании, также показано, что использование цефалоспоринов является фактором риска инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими *K. pneumoniae* и *E. coli* (ОШ=3,9 и 6,0 соответственно) [15, 16].

Терапия цефалоспоринами в предшествующие 30 дней также является независимым фактором риска (ОШ=10,8) инфицирования стабильно дерепрессированными продуцентами бета-лактамаз класса AmpC (*K. pneumoniae* и *E. coli*), что было убедительно продемонстрировано в исследовании типа «случай-контроль», проведённом в многопрофильном стационаре [17].

Особую озабоченность вызывает рост частоты нозокомиальных инфекций, вызванных МБЛ-продуцирующими неферментирующими возбудителями, в частности *P. aeruginosa*. Приобретая способность к синтезу МБЛ, возбудитель становится устойчивым к карбапенемам. Частота выделения МБЛ-продуцирующей синегнойной палочки в отдельных стационарах России может достигать 20%, поэтому особенно важными представляются результаты исследования, свидетельствующие, что использование фторхинолонов сопровождается наибольшим риском (ОШ=3,5) последующего возникновения инфекций, вызванных столь проблемным возбудителем [8, 18]. Последнее положение также находит подтверждение в недавнем исследовании, проведённом в ожоговом ОРИТ, где на протяжении пяти лет было изучено 203 уникальных штамма синегнойной палочки и установлено, что предшествующее использование ципроф-

локсацина тесно связано с повышением устойчивости возбудителя как к самому препарату, так и к имипенему (коэффициент корреляции – 0,89, $p \leq 0,05$) [19].

В России в отделениях с интенсивным использованием АМП частота выделения *S. aureus* среди всех грамположительных возбудителей составляет 75,0% ($n=577$), причём более половины из них (54,4%, $n=314$) являются устойчивыми к метициллину. Подобная картина является весьма настораживающей, принимая во внимание тяжесть и трудности терапии инфекций кожи и мягких тканей или инфекций дыхательных путей, вызванных MRSA. Однако все штаммы MRSA пока сохраняют 100%-ную чувствительность к ванкомицину и линезолиду. Частота же выделения ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) в стационарах России составляет 0,6% и не является сегодня серьёзной клинической проблемой в отличие от ряда зарубежных стран [8].

Согласно данным крупнейшего систематического обзора и метаанализа 76 исследований, в которые было включено 24 230 пациентов, предшествующее использование АМП повышает риск развития MRSA-инфекции в 1,8 раза ($p < 0,001$), причём относительный риск (ОР) для отдельных классов антибиотиков, таких как ФХ, гликопептиды и ЦС, составил 3,1, 2,9 и 2,2 соответственно [20].

Анализ потребления АМП с помощью технологии DDD в восьми отделениях хирургического и терапевтического профиля также подтвердил роль предшествующей терапии ципрофлоксацином как фактора риска MRSA-инфекции ($p=0,02$) [21]. Интересны также данные о влиянии субингибирующих концентраций фторхинолонов на штаммы MRSA, в результате чего индуцируется продукция фибронектинсвязывающих белков, являющихся одним из факторов адгезии возбудителя [22].

Коварство и широту параллельного ущерба демонстрирует пример с влиянием цефалоспоринов на распространённость штаммов VRE. Как известно, цефалоспорины не обладают значимой активностью в отношении энтерококков, однако ряд исследователей сообщают об имеющейся зависимости между предшествующим использованием/уровнем потребления цефалоспоринов и частотой выделения VRE [6, 23].

Особняком при рассмотрении различных проявлений параллельного ущерба стоит проблема селекции *C. difficile*. Будучи анаэробом и обладая природной устойчивостью к большинству АМП, при нарушении баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта из-за приёма антибиотиков *C. difficile* вызывает различную по степени тяжести диарею, от сравнительно нетяжелой до жизнеугрожающей. К сожалению, национальные данные, касающиеся эпидемиологии

данного возбудителя, отсутствуют, хотя зарубежные источники относят антибиотик-ассоциированную диарею к группе наиболее частых осложнений АБТ у госпитализированных больных [24].

В настоящее время доступны результаты множества исследований, демонстрирующих взаимосвязь между предшествующим использованием цефалоспоринов и развитием антибиотик-ассоциированной диареи [25-27]. Напротив, тотальное ограничение использования инъекционных цефалоспоринов III поколения (на 92%) имеет следствием уменьшение частоты возникновения подобной диареи в два раза [28].

Роль фторхинолонов в возникновении антибиотик-ассоциированной диареи до настоящего времени остаётся неясной. Ещё недавно считалось, что использование фторхинолонов сопровождается относительно низким риском развития такого осложнения, однако исследования последнего времени подтверждают возможную зависимость между фторхинолонами и частотой его возникновения [29-31]. Так, при исследовании вспышки заболевания было показано, что наряду с цефтриаксоном и клиндамицином использование фторхинолонов является независимым фактором риска диареи (ОР=5,4, 4,8 и 2,0 соответственно) [32].

Немаловажным аспектом для снижения роста резистентности и селекции возбудителей является не только проблема рационального использования АМП, но и, прежде всего, вопрос необходимости использования данного класса лекарственных средств вообще. Известно, что назначение пациентам (особенно находящимся в ОРИТ) АМП при отсутствии на то показаний, т.е. развившегося инфекционного процесса, сопровождается как риском селекции устойчивых штаммов патогенов, так и риском инфицирования ещё более резистентными штаммами [33-36]. Для исключения показаний к назначению АМП должны не только использоваться клинические признаки инфекционного процесса, которые зачастую неспецифичны, но и более широко применяться объективные показатели, полученные при проведении микробиологических и иных исследований [37]. При ряде инфекционных заболеваний хорошо себя зарекомендовали экспресс-методы определения бактериальных антигенов в моче, а также методика выявления антигенов в любом клиническом материале с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полезным может оказаться тест на определение уровня неспецифического сывороточного маркера инфекции – прокальцитонина [38, 39].

В свете роста общего уровня устойчивости патогенов к АМП с особой остротой встаёт вопрос выбора адекватной эмпирической АБТ, причём не только

тяжёлых жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных. В данном аспекте целесообразной представляется стратификация пациентов по факторам риска наличия резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Подобного рода подход позволит более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов, и изначально сделать выбор в сторону препаратов, способных преодолеть механизмы резистентности, снизив тем самым темпы дальнейшего распространения «проблемного» микроорганизма. Ключевыми параметрами стратификации пациентов вполне могут выступать факты предшествующей АБТ, как и предшествующий (текущий) контакт с системой здравоохранения, а также наличие тяжёлой сопутствующей патологии.

Весьма перспективным аспектом оптимизации использования АМП может являться и сокращение длительности назначения препаратов. Так, например, рекомендуемая продолжительность назначения антибиотиков при НПивл составляет 14-21 день, тем не менее показано, что адекватное лечение приводит к значительному улучшению по всем клиническим параметрам в среднем уже на 6-й день. Установлено, что в течение второй недели АБТ обычно происходит колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой и энтеробактериями, таким образом, длительная терапия является фактором риска колонизации резистентными возбудителями, что может предвещать повторный эпизод НПивл [40-42].

Понимание актуальности проблемы заметного роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам на фоне относительной стагнации в деле появления новых препаратов привело к переоценке практики их использования. Исследование тенденций роста резистентности, изучение феномена «параллельного ущерба» и законов распространения «проблемных» микроорганизмов привели к формулированию различных по эффективности принципов рационального использования АМП, реализующихся в локальных и глобальных политиках их применения. Логично, что специальные мероприятия – программы по надзору за использованием АМП являются как основным способом сдерживания резистентности возбудителей и минимизации параллельного ущерба, так и средством существенной экономии денежных средств, затрачиваемых на здравоохранение [43].

Обычно подобные программы состоят из ряда рекомендаций, а последние, исходя из принципов доказательной медицины, имеют различные силу и качество доказательной базы [44]. При выборе стратегий, направленных на сдержи-

вание роста устойчивости возбудителей к антибиотикам, следует остановить свой выбор на тактике проспективного аудита. Подобный подход основан на оценке практики использования АМП с интервенционной составляющей (например, с внедрением протоколов терапии или профилактики инфекций), а также налаженной обратной связи и взаимодействии между клиницистами и специалистами комитета по надзору за использованием антибиотиков. В данной стратегии, более того, предусмотрена возможность широкого внедрения деэскалационной терапии.

Литература

1. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. – Смоленск: МАКМАХ, 2010.
2. Estes K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. Crit Care Nurs Q 2011; 34:101-9.
3. Tracy L.A., Furuno J.P., Harris A.D., et al. *Staphylococcus aureus* infections in US veterans, Maryland, USA, 1999-2008. Emerg Infect Dis 2011; 17:441-8.
4. Paterson D.L., Rossi F., Baquero F., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patient with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART). J Antimicrob Chemother 2005; 55:965-73.
5. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *C. difficile* and *Candida*. Ann Intern Med 2002; 136:834-44.
6. Donskey C.J., Chowdhry T.K., Hecker M.T., et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in stool of colonized patients. N Engl J Med 2000; 343:1925-32.
7. Paterson D.L. «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2004; 38 (Suppl 4):341-5.
8. Научный отчёт о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. – Смоленск, 2009.
9. Chow J.W., Satischandran V., Snyder T.A., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patient with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART). Surg Infect 2005; 6:439-48.
10. Научный отчёт о результатах многоцентрового исследования этиологии и антибиотикорезистентности энтеробактерий – возбудителей осложнённых интраабдоминальных инфекций в России. Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. – Смоленск, 2010.
11. Manikal V.M., Landman D., Saurina G., et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis 2000; 31:101-6.

12. Saurina G., Quale J.M., Manikal V.M., et al. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:895-8.
13. Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P., et al. Outbreak of a multiresistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30:55-60.
14. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1162-71.
15. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. International prospective study of *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
16. Rodríguez-Baño J., Picón E., Gijón P., et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1726-31.
17. Park Y.S., Yoo S., Seo M.R., et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:38-43.
18. Zavascki A.P., Barth A.L., Gaspareto P.B., et al. Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:882-5.
19. Messadi A.A., Lamia T., Kamel B., et al. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *P. aeruginosa* in an intensive care unit: a 5-year study, 2000-2004. *Burns* 2008; 34:1098-102.
20. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M.A., et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:26-38.
21. Sarma J.B., Ahmed G.U. Characterisation of methicillin resistant *S. aureus* strains and risk factors for acquisition in a teaching hospital in northeast India. *Indian J Med Microbiol* 2010; 28:127-9.
22. Bisognano C., Vaudaux P., Rohner P., et al. Introduction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *S. aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1428-37.
23. Loeb M., Salama S., Armstrong-Evans M., et al. A case-control study to detect modifiable risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:760-3.
24. Johnson S., Gerding D.N. *C. difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1027-36.
25. Nelson D.E., Auerbach S.B., Baltch A.L., et al. Epidemic *C. difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:88-94.
26. Golledge C.L., McKenzie T., Riley T.V. Extended spectrum cephalosporins and *C. difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23:929-31.
27. Schwaber M.J., Simhon. A., Block C., et al. Factors associated with nosocomial diarrhea and *C. difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:9-15.
28. Ludlam H., Brown N., Sule O., et al. An antibiotic policy associated with reduced risk of *C. difficile*-associated diarrhea. *Age Ageing* 1999; 28:578-80.

29. Golledge C.L., Carson C.F., O'Neill G.L., et al. Ciprofloxacin and *C. difficile*-associated diarrhea. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:141-7.
30. Lai K.K., Melvin Z.S., Menard M.J., et al. *C. difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:628-32.
31. Yip C., Loeb M., Salama S., et al. Quinolone use as risk factor for nosocomial *C. difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:572-5.
32. Muto C.A., Pokrywka M., Shutt K., et al. A large outbreak of *C. difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:273-80.
33. Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:298-314.
34. Struelens M.J., Byl B., Vincent J.L., et al. Antibiotic policy: a tool for controlling resistance of hospital pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:19-24.
35. Goldman D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234-40.
36. McGowan J.E. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relations to antibiotic use. *Rev Infect Dis* 1983; 5:1033-48.
37. Chastre J., Luyt C., Combes A., et al. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimen for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 43:75-81.
38. Dryden M., Hand K., Davey P. Antibiotics for community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1123-5.
39. Proud A., Saeed K., Dryden M.S. Serum procalcitonin as guide to antibiotic management. *Proceedings of Federation of Infection Societies Conference, Birmingham, UK, 2009; Poster 0135.*
40. Dennesen P.J., van der Ven A.J., Kessels A.G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5.
41. Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.
42. Combes A., Figliolini C., Trouillet J.L., et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit Care Med* 2003; 31:1102-7.
43. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an Institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
44. Kish M.A. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:851-4.

Раздел 2. Цель и задачи Практических рекомендаций

Целью Практических рекомендаций являются:

- Оптимизация применения АМП в стационарах РФ
- Сдерживание антибиотикорезистентности.

Что необходимо иметь в стационаре для реализации указанных целей:

- Отдел клинической фармакологии
- Госпитального эпидемиолога
- Группу контроля нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности
- Современную микробиологическую лабораторию.

Документы по рационализации использования АМП и контролю нозокомиальных инфекций/антибиотикорезистентности, утверждённые главным врачом стационара:

- а. Больничный формуляр антимикробных средств
- б. Рекомендации (алгоритмы) по диагностике и антимикробной терапии инфекций
- в. Антибиотикопрофилактика хирургических инфекций
- г. Рекомендации по профилактике нозокомиальных инфекций (катетер-ассоциированные ангиогенные инфекции, катетер-ассоциированные мочевые инфекции, НПивл)
- д. Журнал регистрации нозокомиальных инфекций и форма извещения, направляемая в эпидемиологический отдел санитарно-эпидемиологической станции.

Вопросы организации отдела клинической фармакологии и организации работы микробиологической лаборатории представлены в разделах 5 и 10 настоящих Практических рекомендаций.

Задачами группы контроля нозокомиальных инфекций являются:

- Регистрация нозокомиальных инфекций (определение методологии и активное выявление) и разработка документа по профилактике
- Организация мониторинга возбудителей и резистентности

- Разработка рекомендаций по лечению инфекций (критерии диагноза, выбор антибиотика, дозы, длительность, комбинации, объективные критерии отмены) и их модификация
- Реализация мероприятий по ограничению «доступности» антибиотиков
- Обучение на всех уровнях
- Контроль за выполнением рекомендаций
- Консультации по лечению сложных пациентов с инфекциями
- Анализ потребления антибиотиков.

Основные подходы к реализации стратегии и тактики использования АМП в стационаре и управлению антибиотикотерапией, а также опыт внедрения этой стратегии приведены в зарубежных Практических рекомендациях и ряде научных публикаций [1-9].

Литература

1. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Disease Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007;44:159-77
2. Paterson DL. The Role of Antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. Clin Infect Dis 2006;42:S90-5
3. Gould I.M. Stewardship of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. J Hosp Inf 1999;43:S253-S260
4. Gould I.M. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 1999;43:459-65
5. Owens RC, Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance. Clin Infect Dis 2006;42:S173-81
6. Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. J Manag Care Pharm 2009;15(2)(Suppl):S18-S23
7. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. Expert Rev Antiinfect Ther 2009; 7(10):1175-83
8. Charani E, Cooke J, Holmes A. Antibiotic stewardship programmes – what’s missing? J Antimicrob Chemother 2010; 65:2275-7
9. Patel D, MacDougall C. How to make antimicrobial stewardship work: practical considerations for hospitals of all sizes. Hosp Pharm 2010;45(11 Suppl 1):S10-S18

Раздел 3. Организационные вопросы осуществления проекта и административная поддержка

Рациональное применение антимикробных препаратов (АМП) является одним из важных условий обеспечения качества медицинской помощи. Между тем качество оказания медицинской помощи в случаях, требующих применения АМП, остаётся неудовлетворительным из-за высокой частоты дефектов. На стационарном этапе наиболее частыми ошибками являются: нерациональный выбор препаратов и схем их введения, избыточное использование АМП, отказ от периоперационной антибиотикопрофилактики. Большинство случаев неадекватной антибактериальной терапии (АБТ) в амбулаторной практике связано с назначением АМП без показаний. Частота ошибок достоверно выше в лечебных учреждениях, где отсутствует служба клинической фармакологии. Для повышения качества использования АМП, кроме оптимизации клинико-фармакологических аспектов их применения, необходим ряд организационных (управленческих, экономических) мер.

Управление качеством в такой сфере, как применение АМП, требует системного подхода и должно осуществляться на уровне как медицинских учреждений, так и региональных и центральных органов здравоохранения, страховых компаний и общества в целом. Структурными компонентами системы являются: совершенствование нормативной базы; принятие решений, основанных на принципах медицины доказательств; мониторинг резистентности, регистрация случаев внутрибольничной инфекции и инфекции области хирургического вмешательства; наличие стандартов, разработанных в соответствии с действующим законодательством по стандартизации; разработка и внедрение формулярных списков; совершенствование системы закупок; внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики; внедрение ограничительных программ при назначении АМП.

Условиями соблюдения стандартов АБТ определены: материальное обеспечение выполнения стандарта (наличие АМП в достаточном количестве в соответствии с потребностями стационара); проведение программ авторизации и образовательных программ.

Алгоритм экспертной оценки случаев оказания медицинской помощи в стационаре с применением АМП включает: формирование базы данных по выписанным и отпущенным антибиотикам, выборку в связи с диагнозом или лечебным учреждением и формирование ключевых направлений экспертизы

по результатам частотного, DDD-анализа; анализ основных проблем антибактериальной терапии в регионе или стационарах; выявление дефектов лечения, их коррекцию и профилактику.

Для выявления некачественных АМП на постмаркетинговом этапе необходим сбор информации о побочных реакциях при применении АМП.

Указанные задачи не могут быть эффективно решены без участия службы клинической фармакологии, наделённой административными полномочиями. Отмечена чёткая зависимость между качеством назначения АМП, наличием службы клинической фармакологии в стационарах и статусом данной службы. Эффективность программ авторизации как компонента системы управления качеством применения АМП является более высокой, чем эффективность образовательных программ. Наиболее высока рациональность назначений АМП в стационарах, где служба клинической фармакологии активно проводит программы авторизации, что свидетельствует о необходимости делегирования административных полномочий клиническому фармакологу на уровне заместителя главного врача.

Служба клинической фармакологии, наделённая административными полномочиями, способна значительно снизить как прямые неоправданные расходы, связанные с использованием АМП, так и косвенные – за счёт уменьшения продолжительности пребывания пациентов в стационаре (отказ от избыточных инъекций; сокращение продолжительности лечения в связи с уменьшением риска возникновения инфекции области хирургического вмешательства; повышение приверженности к соблюдению стандартов, уменьшение расходов системы ОМС на поликлиническом этапе).

Необходимым условием повышения качества применения антибактериальных препаратов является функционирование координационного совета по управлению качеством в сфере применения антибактериальных препаратов.

В разработке стратегии рационального использования АМП на региональном уровне должны принимать участие все заинтересованные ведомства – Департамент здравоохранения, Росздравнадзор, Роспотребнадзор, Территориальный фонд обязательного медицинского страхования (ТФОМС).

Схема взаимодействия субъектов обращения АБП на региональном уровне в составе координационного совета может быть представлена следующим образом. ТФОМС, Департамент здравоохранения и медицинский вуз совместно разрабатывают локальные стандарты, проводят экономическое обоснование клинических рекомендаций и алгоритмов при использовании

АМП. Через корпоративную сеть от стационаров, внедривших систему персонифицированного учёта, поступают сведения по пролеченным больным. По результатам анализа формулируются основные проблемы при использовании АМП, требующие решения, и формируются реестры медицинских карт и историй болезни, подлежащих экспертизе. По результатам экспертной оценки предлагаются образовательные и/или административные мероприятия [1, 2].

Литература

1. Елисеева Е.В., Гайнуллина Ю.И., Гельцер Б.И. Управление качеством в сфере применения антибактериальных препаратов. – Владивосток: Дальнаука, 2010. – 180 с.
2. Солодовников В.В., Гайнуллина Ю.И., Елисеева Е.В., Кривелевич В.Я. Современное состояние проблемы и значение службы клинической фармакологии в оптимизации использования антибактериальных лекарственных средств. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 9. С. 3-7.

Раздел 4. Стратегические вопросы рационального использования antimicrobных средств в стационарах

В современных условиях отмечено широкое распространение в стационарах антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в результате чего закономерно наблюдается снижение клинической эффективности большинства АМП при лечении нозокомиальных инфекций. В этой связи крайне важно строго соблюдать стратегические принципы рационального использования АМП в стационарах, которые заключаются в разработке правил (алгоритмов) назначения антибиотиков и реализации мероприятий, направленных на уменьшение нерационального использования АМП. Всё это имеет важнейшее значение в глобальной стратегии стационаров по сдерживанию антибиотикорезистентности, которая во многом является ятрогенной проблемой и прямо связана с частотой назначений антибиотиков и структурой их потребления.

4.1. Принципы рационального применения АМП в стационарах

Учитывая объективные сложности лечения нозокомиальных инфекций (тяжесть состояния пациентов, коморбидность, часто полимикробный характер ин-

фекции, возможность выделения при нозокомиальных инфекциях возбудителей с множественной устойчивостью к антибактериальным средствам), необходимо выделить следующие принципы рационального применения антибиотиков в стационарах:

- Антибактериальную терапию следует начинать неотложно при документации инфекции до получения результатов бактериологического исследования. При тяжёлом сепсисе адекватный АМП должен быть введён в течение первого часа после установления диагноза, сразу после взятия материала для микробиологического исследования (кровь и другой биологический материал, полученный из локусов, максимально приближенных к предполагаемому очагу инфекции, желателен инвазивным способом).
- Выбор стартового эмпирического режима терапии должен быть программируемым с учётом вероятного спектра возбудителей (в зависимости от локализации очага инфекции) и их возможной устойчивости (данные локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационаре). При некоторых локализациях очага инфекции необходимо учитывать фармакокинетику антибиотиков, то есть способность проникать и накапливаться в различных тканях и жидкостях организма (СМЖ, моча, жёлчь, кость, клапаны сердца и др.).
- Первоначальную оценку эффективности терапии следует проводить в течение 48-72 часов после начала лечения, ориентируясь на клиническую динамику симптомов. Если в эти сроки не наблюдается положительного эффекта, то режим антимикробной терапии нужно скорректировать. В более ранние сроки после назначения антибиотика (12-24 ч) оценить эффективность терапии затруднительно, так как максимальное бактерицидное действие препарата (киллинг бактерий) развивается, как правило, через 24-48 ч после начала лечения.
- Во время применения АМП необходимо ежедневно контролировать состояние пациента с целью оценки клинической эффективности лечения, регистрации возможных нежелательных реакций и определения оптимальной продолжительности терапии.
- Профилактическое применение антибиотиков в послеоперационном периоде (при отсутствии клинических признаков инфекции) или с целью профилактики других нозокомиальных инфекций в большинстве случаев следует признать нерациональным и нежелательным (см. раздел 9).

- Введение антибиотиков следует осуществлять в соответствии с официальными инструкциями. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной, эндотрахеальный и др.) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и не разрешены к применению.

Выбор антибактериального препарата может осуществляться на основании установленной этиологии заболевания и уточнённой чувствительности возбудителя к антибиотикам – такую терапию определяют как целенаправленную, или этиотропную. В других ситуациях, когда возбудитель неизвестен, препарат назначают эмпирически. В последнем случае при выборе антибиотика учитывают вероятный спектр микроорганизмов, вызывающих инфекцию определённой локализации, и основные тенденции антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей. Понятно, что в клинической практике наиболее часто врач вынужден назначать антибактериальный препарат эмпирически, до уточнения этиологии заболевания.

При тяжёлых инфекциях принципиально важно назначение уже на первом этапе лечения адекватного режима антибактериальной терапии, что подразумевает применение эмпирической терапии с максимально полным охватом всех потенциальных возбудителей инфекции данной локализации и с учётом возможной резистентности возбудителей. Этот принцип максимальной стартовой эмпирической терапии особенно необходим при лечении таких инфекций, как НПивл, тяжёлый сепсис, так как установлено, что в случае неадекватной стартовой терапии достоверно увеличивается риск летального исхода [1-3]. В случае неадекватного выбора стартовой эмпирической терапии НПивл и тяжёлого сепсиса риск летального исхода увеличивается в 2,5-3 раза.

Под адекватной эмпирической антибактериальной терапией следует понимать, что:

- Выбранный режим антимикробной терапии охватывает максимально возможное число потенциальных возбудителей инфекции
- При выборе антибактериального препарата следует учитывать риск полирезистентности возбудителей
- Антибиотик назначен в адекватной дозе с учётом вероятного (или документированного) возбудителя и локализации инфекции
- Режим антибактериальной терапии не должен способствовать селекции в отделении резистентных штаммов бактерий.

4.2. Мероприятия по ограничению применения АМП в стационарах

Различные проспективные и ретроспективные эпидемиологические исследования показывают, что нерациональное использование АМП в стационарах достигает 40-70% (назначение не по показаниям или неадекватное применение), причём внедрение программ по рациональному применению АМП в стационарах существенно улучшает эти показатели [4-6].

Необходимо выделить мероприятия, направленные на уменьшение использования АМП в стационарах в целом и на ограничение использования отдельных классов АМП, способствующих селекции антибиотикорезистентных штаммов.

4.2.1. Мероприятия, направленные на уменьшение использования АМП в целом

- Административные ограничения отпуска антибиотиков. С этой целью можно использовать в стационарах бланки заказов на получение АМП в аптеке с указанием диагноза инфекции или обязательное письменное обоснование показания для назначения АМП в истории болезни.
- Ограничение комбинированного назначения АМП, которое должно быть строго регламентировано в рекомендациях по терапии инфекций (см. раздел 8). Особенно следует обратить внимание на широко распространённую необоснованную практику назначения аминогликозидов с бета-лактамами антибиотиками, метронидазола с карбапенемами или ингибиторзащищёнными бета-лактамами, которые сами обладают высокой антианаэробной активностью, или антифунгальных средств при проведении антибиотикотерапии.
- Ограничение продолжительности антибактериальной терапии. Пациенты, получающие АМП, должны ежедневно контролироваться на предмет эффективности лечения и возможности прекращения терапии. С этой целью целесообразно использовать критерии достаточности антибактериальной терапии (см. раздел 8), как клинические, так и лабораторные. В большинстве клинических ситуаций обосновано применение АМП в течение 7-8 суток, а при адекватно санированном очаге инфекции эти сроки могут быть меньше.
- Административные ограничения профилактического использования антибиотиков. В настоящее время доказана эффективность короткой периоперационной антибиотикопрофилактики инфекций области хирургического вмешательства, причём в большинстве случаев достаточно однократного введения

антибиотика до кожного разреза. Пролонгирование антибиотикопрофилактики свыше 48 часов в послеоперационном периоде является нерациональным (см. раздел 9).

- Исключение назначения АМП при неинфекционном диагнозе. Лихорадка и лейкоцитоз могут возникать не только при бактериальной инфекции, поэтому назначение АМП без тщательного обследования пациентов и уточнения природы системной воспалительной реакции нецелесообразно. Выделение грибов рода *Candida* из нестерильных локусов в большинстве случаев является колонизацией и не требует проведения антифунгальной терапии.
- Консультация клинического фармаколога во время лечения является важнейшим звеном в уменьшении необоснованного и неадекватного применения АМП. Целесообразно в зависимости от профиля стационара и его возможностей административно установить, в каких ситуациях обязательна консультация клинического фармаколога для определения дальнейшей тактики ведения пациента. Это могут быть следующие клинические ситуации:
 - неэффективность антимикробной терапии (эмпирической, целенаправленной) первой линии;
 - жизнеугрожающие или проблемные для лечения инфекции (тяжёлый сепсис, менингит, инфекционный эндокардит, остеомиелит, антибиотик-ассоциированная клостридиальная диарея и др.);
 - выделение у пациента полирезистентных микроорганизмов;
 - необходимость продления сроков АМП сверх установленных для данной нозологии (например, внебольничная пневмония или пиелонефрит более 7 дней, перитонит более 10 дней и т.д.);
 - развитие серьёзных нежелательных реакций на антимикробные средства.
- Контроль (аудит) за назначением АМП и соблюдением рекомендаций по терапии и профилактике (выборочная проверка историй болезни во время нахождения пациента в стационаре, выписанных пациентов).
- Раздельное обучение на всех уровнях вопросам диагностики и профилактики инфекций и рациональной антимикробной терапии: врачи (заведующие отделениями, ординаторы, интерны); сотрудники кафедр; медсёстры.

4.2.2. Мероприятия, направленные на ограничение использования отдельных классов АМП

- Формулярный список. Предназначен для ограничения доступности отдельных групп АМП (см. раздел 6).

- Внедрение деэскалационного подхода назначения АМП при тяжёлых инфекциях. Замена антибиотика широкого спектра на препарат с более узким спектром или замена комбинированной терапии на монотерапию после получения результатов бактериологического исследования способствует ослаблению антибиотического прессинга и снижению риска селекции полирезистентных микроорганизмов.
- Локальный микробиологический мониторинг. Анализ микробиологических данных (каждые 3 или 6 месяцев) и на основании этого коррекция рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций в отделении – важный компонент в рационализации использования АМП в стационаре для достижения адекватности лечения и ограничения распространения антибиотикорезистентных штаммов.
- Рекомендации по антимикробной терапии инфекций. Административное ограничение использования отдельных групп АМП направлено на снижение риска селекции резистентных штаммов. Так, например, выявлена прямая зависимость между частотой использования цефалоспоринов III поколения и распространением в отделении энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивых ко всем цефалоспорином и другим классам антибиотиков [7, 8]. В то же время ограничение использования цефалоспоринов III поколения для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций и замещение их имипенемом или пиперациллином/тазобактамом способствовало снижению частоты выделения БЛРС-продуцентов [9, 10]. Использование эртапенема, в отличие от цефалоспоринов III поколения, не сопровождается селекцией БЛРС-продуцирующих энтеробактерий [11]. Фактором риска селекции полирезистентной синегнойной палочки является широкое применение фторхинолонов и антисинегнойных карбапенемов [12]. Уменьшение использования этих групп антибиотиков, а также замена антисинегнойных карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) на эртапенем приводят к снижению частоты выделения полирезистентной *P. aeruginosa* и восстановлению её чувствительности к имипенему [13].

Литература

1. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115(2):462-74

2. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122(1):262-8
3. Yakovlev S, Gelfand B, Protsenko D. Ventilator-associated pneumonia in patients with trauma: risk factors concerning mortality [abstract P1603]. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Glasgow, May 10-13, 2003. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(6)
4. Owens RC, Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. *Pharmacotherapy* 2004;24:896-908
5. Feucht CL, Rice LB. An interventional program to improve antibiotic use. *Ann Pharmacother* 2003;37:646-51
6. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, et al. Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997;157:1689-94
7. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1162-71
8. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect* 2003;53:39-45
9. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:455-8
10. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, Weinstein RA. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41:149-54
11. DiNubile MF, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:443-449
12. Cao B, Wang H, San H, et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Inf* 2004;57(2): 112-8
13. Goldstein E, Citron DM, Peraino V, et al. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved *in vitro* susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Ag Chemother* 2009; 53(12):5122-26
14. Goldstein E., Peraino V, Hammer-Reig L, et al. Carbapenem stewardship: sustained, improved imipenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* correlated with eight-years of increased ertapenem usage
15. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Intern J Antimicrob Agents* 2012;39:11-15

Раздел 5. Организация отдела антимикробной терапии / клинической фармакологии

5.1. Задачи

Эффективно работающая служба клинической фармакологии является центральным компонентом системы рационального использования АМП. Деятельность службы клинической фармакологии регламентируется Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2010 г. № 1022н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология»:

«Медицинская помощь населению по профилю «Клиническая фармакология» осуществляется в целях повышения эффективности и безопасности лечения путём консультативного сопровождения лекарственной терапии, назначенной пациенту в соответствии с установленными стандартами медицинской помощи, в рамках первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи, в виде консультации врача – клинического фармаколога, врачебного консилиума с участием врача – клинического фармаколога».

Согласно п. 6 «Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология», решение о направлении пациента на консультацию к врачу – клиническому фармакологу принимается лечащим врачом (врачом-специалистом, врачом – терапевтом участковым, врачом – педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом)) в следующих случаях:

- неэффективность проводимой фармакотерапии;
- назначение лекарственных средств с низким терапевтическим индексом;
- выявление серьёзных и непредвиденных нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением лекарственных средств;
- необходимость назначения лекарственных средств с ожидаемым риском развития серьёзных нежелательных лекарственных реакций, в том числе при беременности и в период кормления грудью;
- назначение комбинаций лекарственных средств, усиливающих частоту нежелательных лекарственных реакций;
- одномоментное назначение больному пяти и более наименований лекарственных средств или свыше десяти наименований при курсовом лечении (полипрагмазии);

- назначение антибактериальных препаратов резерва, в том числе при неэффективности ранее проводимой антибактериальной терапии;
- нарушение функции почек или печени и другие состояния, изменяющие фармакокинетику лекарственных средств;
- подозрение на наличие и/или выявление фармакогенетических особенностей пациента.

5.2. Структура

Рекомендуемые штатные нормативы для медицинского персонала кабинета врача – клинического фармаколога и отделения клинической фармакологии изложены в Приложении 3 к Порядку. Согласно данному Приложению, должность врача – клинического фармаколога вводится из расчёта 1 должность на 250 коек, 1 должность на 500 посещений в смену; медицинского работника со средним медицинским или фармацевтическим образованием – 1 должность на 2 должности врача – клинического фармаколога.

На должность врача назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утверждённым Приказом Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н (зарегистрирован Минюстом России 9 июля 2009 г., № 14292), по специальности «Клиническая фармакология».

5.3. Функции

Работа отделения клинической фармакологии медицинской организации регламентируется Приложением № 2 к Порядку. Основными функциями отделения клинической фармакологии являются:

- консультативное сопровождение фармакотерапии в медицинской организации;
- мониторинг нежелательных действий лекарственных препаратов, в том числе серьёзных и непредвиденных нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов;
- участие в микробиологическом мониторинге (в стационарных условиях);
- внедрение стандартов медицинской помощи в части лекарственной терапии;
- разработка, создание и внедрение формулярной системы медицинской организации;

- организация и проведение клинико-экономического анализа применения лекарственных препаратов, в том числе ABC/VEN-анализа, в целях рационального использования выделяемых финансовых средств;
- анализ рациональности объёмов потребления лекарственных средств в соответствии с профилем медицинской организации;
- согласование закупаемого ассортимента лекарственных средств по номенклатуре и количеству в соответствии с утверждёнными стандартами медицинской помощи и формулярным перечнем лекарственных препаратов;
- участие в работе клинико-экспертной комиссии;
- организация регулярного информирования врачей по проблемам рационального применения лекарственных средств;
- ведение учётной и отчётной документации, предоставление отчётов о деятельности в установленном порядке, сбор данных для регистров, ведение которых предусмотрено законодательством.

5.4. Организация работы

Работа отдела клинической фармакологии в лечебном учреждении является неотъемлемой частью системы контроля качества использования АМП. При комплектации должностей врачей – клинических фармакологов физическими лицами следует придать им административные полномочия в сфере применения АМП. При необходимости возможно создание в структуре отдела должности антимикробного химиотерапевта.

В рамках направления по оптимизации использования в стационаре АМП работа клинического фармаколога (отдела) заключается в следующем:

- консультирование по вопросам антимикробной терапии, оптимизация протоколов с учётом особенностей каждого клинического случая;
- организация взаимодействия клинического фармаколога с главным врачом, начмедом, заведующими отделениями, эпидемиологом, микробиологом, заведующим аптекой в части использования АМП;
- создание паспорта локальной антибиотикорезистентности;
- участие в регистрации случаев внутрибольничной инфекции и инфекции области хирургического вмешательства;
- разработка, создание и внедрение формуляра АМП;
- определение основного и резервного перечней АМП;
- внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики;
- внедрение стандартов в части антимикробной терапии;

- внедрение программы по оценке использования АМП с разработкой пороговых критериев по каждому АМП в отдельности;
- экспертная оценка протоколов антимикробной терапии;
- регистрация нежелательных лекарственных реакций при использовании АМП;
- организация и проведение клинико-экономического анализа применения АМП;
- участие в организации и проведении клинических исследований АМП;
- участие в организации и проведении образовательных программ.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 ноября 2010 г. № 1022н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология».
2. Елисеева Е.В., Гайнуллина Ю.И., Гельцер Б.И. Управление качеством в сфере применения антибактериальных препаратов. – Владивосток: Дальнаука, 2010. – 180 с.

Раздел 6. Больничный формуляр антимикробных средств и рекомендации по терапии

6.1. Формирование списков АМП, принципы разделения на группы

Основные направления работы по оптимизации применения антимикробных препаратов (АМП) могут быть условно разделены на три группы. В первую очередь необходимы анализ локальной структуры антибиотикорезистентности и повышение качества работы лабораторий клинической микробиологии. Вторая группа мероприятий должна быть направлена на оптимизацию клинико-фармакологических аспектов антимикробной терапии. Третья группа подразумевает организационные аспекты, среди которых особое внимание следует уделить разработке и внедрению больничного формуляра АМП в рамках формулярной системы – многоуровневого комплекса мероприятий, направленных на повышение качества медицинской помощи путём рационализации обращения лекарственных средств вообще и АМП в частности.

Под формулярным списком понимают перечень препаратов, носящий ограничительно-рекомендательный характер, утверждённый для применения уполномоченными лицами в конкретной системе здравоохранения. Лекарственное средство включается в формуляр, если: в нём есть клиническая необходимость; его клиническая эффективность научно документирована; в формулярном списке нет препарата, удовлетворяющего ту же потребность; препарат приемлем по соотношению «затратность/эффективность».

В составлении формуляра АМП принимают участие члены формулярной комиссии – клинические фармакологи, инфекционисты, клинические микробиологи, заведующие профильными клиническими отделениями.

Формулярный список АМП – документ, содержание которого постоянно уточняется и дополняется. При решении вопроса о включении/исключении АМП в формулярный список эксперты руководствуются информацией о структуре заболеваемости, особенностях локальной резистентности клинически значимых возбудителей, доказательных данных в отношении наиболее эффективных и безопасных схем антибактериальной терапии. Больничный формуляр антибиотиков периодически пересматривается в зависимости от локальных данных по антибиотикорезистентности и появления новых антибактериальных препаратов.

Полноценно действующий формуляр антибактериальных препаратов обеспечивает следующие преимущества:

- перечень утверждённых АМП соответствует структуре заболеваемости и профилю резистентности в данном стационаре, что позволяет улучшить эпидемиологическую ситуацию;
- врачи и средний медицинский персонал работают с меньшим числом наименований, что позволяет повысить информированность в отношении клинико-фармакологических свойств АМП и снизить вероятность осложнений терапии;
- уменьшение общего числа наименований, исключение дублирующих позиций, снижение необоснованных расходов позволяют приобретать нужные АБП в необходимом объёме, то есть обеспечить бесперебойное снабжение стационара антибактериальными препаратами.

При выборе генерического АМП необходимо удостовериться в его соответствии стандартам по содержанию активного вещества, концентрации примесей и, самое главное, терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, а для оральных препаратов – по показателям биодоступности.

Эффективным способом оптимизации использования АМП является авторизация на их применение. В стационаре должен быть определён перечень основных АМП, которые могут применяться врачами самостоятельно в отделениях общего профиля и в отделениях реанимации, и резервных АМП, ограниченных к применению, назначение которых согласуется с клиническим фармакологом. Особое внимание следует уделить внедрению персонифицированного учёта. Система ограничения применения АМП позволяет сократить затраты клиник при проведении антимикробной терапии на 30-40%.

6.2. Анализ применения АМП в стационаре и планирование закупок

Оценка рутинной практики использования АМП, выявления типичных ошибок в назначении АМП может проводиться путём анализа амбулаторных карт и историй болезни пациентов. В ходе проверки оцениваются: соответствие антимикробной терапии действующим стандартам оказания медицинской помощи; расходы на лечение; возникновение нежелательных последствий фармакотерапии; определяются направления, по которым требуется дополнительное обучение медперсонала. Мониторинг антимикробной терапии при определённой нозологии в динамике позволяет оценить эффективность образовательных программ и программ авторизации.

Методом оценки потребления АМП является DDD (Defined Daily Dose) (соответствует средней поддерживающей дозе лекарственного препарата при его использовании по основному показанию). Традиционно используемой единицей является количество DDD/1000 пациентов/день.

Для разработки стратегии лекарственного обеспечения и определения закупочной политики проводится анализ использования АМП, который заключается в определении структуры расходов стационара на данную группу препаратов и оценке результатов работы формулярной комиссии.

Для объективного представления об использовании АМП на текущий момент необходимо знать: объём финансовых средств, затраченных на лекарственные препараты за анализируемый период (как правило, календарный год); долю (%) средств, затраченных на АМП; общее количество используемых в стационаре АМП; наименование и стоимость неиспользованных за предыдущий год АМП (в том числе с истёкшим сроком годности); структуру зафиксированных побочных реакций (с указанием препаратов); примеры дублирования.

Процесс оценки осуществляется посредством проведения ABC-, XYZ- и VEN-анализа.

ABC-анализ позволяет оценить вклад каждого лекарственного средства в структуру потребления и выявить наиболее затратные препараты. Группа А – препараты, на которые расходуется до 80% финансовых средств; группа В (средний уровень потребления) – до 15%; группа С – 5%.

XYZ-анализ – метод, позволяющий анализировать и прогнозировать уровень потребления лекарственных средств. Результатом XYZ-анализа является группировка по трём категориям: X – стабильная величина потребления и высокие возможности прогнозирования; Y – характеризуется колебаниями и средними возможностями их прогнозирования; Z – нерегулярное потребление, какие-либо тенденции отсутствуют, точность прогнозирования невысокая.

В сочетании ABC- и XYZ-анализ дают возможность определить безусловных лидеров (группы AX) и аутсайдеров (CZ).

VEN-анализ позволяет распределить препараты по трём категориям жизненной важности: жизненно важные (Vital); необходимые (Essential); второстепенные (Non-essential).

АМП всегда относятся к группе V – жизненно важные.

Систематическое проведение ABC- и VEN-анализа является частью обязанностей врача – клинического фармаколога. Использование указанных методов позволяет привести заявляемый ассортимент АМП в соответствие с клиническими рекомендациями и стандартами, повысить эффективность использования финансовых ресурсов учреждения, грамотно сформировать заявку на аукцион.

Литература

1. Воробьёв П.А. Клинико-экономический анализ. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
2. Кондрашова Д.В., Елисеева Е.В., Гельцер Б.И., Беньковская О.П. Обоснование протоколов фармакотерапии у ожоговых больных // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2011. № 1-2. С. 8-12.
3. Розенсон О.Л., Страчунский Л.С. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6, № 4. С. 251-258.
4. Ростова Н.Б., Солонина А.В. Методические подходы к составлению формулярного списка лекарственных средств на региональном уровне // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 7. С. 6-10.

Раздел 7. Контроль нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности

7.1. Определение и эпидемиология

Нозокомиальные, или госпитальные, инфекции (НИ), а с 2008 года, по определению Центров по контролю заболеваемости США (CDC), инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСОМП), являются инфекциями, которые возникают в больничной среде, после поступления или выписки пациента из стационара и непосредственно связаны с оказанием медицинской помощи. Дополнительным условием по определению является отсутствие признаков инфекции на момент госпитализации пациента или нахождение пациента в инкубационном периоде инфекции.

Характерным условием возникновения нозокомиальных инфекций является повышенная восприимчивость определённых пациентов к инфекциям в результате физиологических нарушений, связанных с проведённым лечением, тяжестью соматической или другой патологии, применением препаратов, негативно влияющих на резистентность организма, и инвазивных методов диагностики и лечения.

Обычно возбудителями НИ являются бактерии и грибы, реже – вирусы. Особенностью нозокомиальной флоры является резистентность к антибиотикам, которые обычно применяются для лечения схожих по локализации внебольничных инфекций.

Точных данных по распространённости НИ в РФ нет, официальные данные указывают на ежегодную регистрацию менее 35 тысяч случаев инфекций. По экспертному мнению, реальная распространённость НИ составляет около 2 миллионов случаев в год. Этот показатель приближается к показателю распространённости НИ в США, который, по официальным данным, составляет 1,7 миллиона случаев в год и приводит к смерти 99 тысяч заболевших. В Европе НИ, вызванные грамотрицательной флорой, являются причиной смерти у 2/3 из 25 тысяч пациентов, умирающих в течение года.

Наиболее частыми видами НИ являются: пневмония, уроинфекции, абдоминальные, ангиогенные и раневые инфекции. Распространению НИ могут способствовать: широкое распространение инвазивных методов диагностики и лечения, нарушающих физиологические барьеры организма; гигиенические нарушения (неадекватное мытьё рук), допускаемые персоналом, непосредственно работающим с пациентами (медицинские сёстры, врачи, консультанты); превышение норматив-

ной загрузки отделений; концентрация наиболее тяжёлых пациентов и недостаточное количество персонала по уходу за ними (отделения реанимации и интенсивной терапии); отсутствие возможности немедленной изоляции пациентов с НИ, вызванными поли- или панрезистентной госпитальной флорой; несоответствие состояния или устаревшие архитектурно-планировочные решения лечебно-профилактических учреждений.

Резистентная грамотрицательная флора является наиболее частой причиной НИ у пациентов со сниженной иммунореактивностью. Возбудители способны длительное время выживать на поверхности предметов, окружающих пациентов, и попадать во внутренние среды организма через раны, катетеры, при дыхании и другими путями.

Таблица 1.

Основные пути распространения возбудителей нозокомиальных инфекций

Путь передачи инфекции	Пояснение
Контактный	Наиболее важный и частый путь передачи НИ. Прямой: прямой перенос возбудителей от инфицированного или колонизованного пациента к восприимчивому, требуется непосредственный контакт. Непрямой: через инфицированный инструмент, повязки, контаминированные перчатки, повторное использование шприцов, флаконов для лекарств, в отсутствие непосредственного контакта
Воздушно-капельный	Наблюдается при попадании инфицированных капель респираторного секрета при кашле, чихании, разговоре, проведении некоторых процедур (бронхоскопия) в условиях тесного контакта
Аэрозольный	При образовании аэрозолей (частицы <5 мкм), содержащих микробы, и их вдыхании. Отличается от воздушно-капельного пути распространением частиц на более значительные расстояния (через систему вентиляции). Примеры: легионеллы, микобактерии, вирусы кори и ветряной оспы
Пищевой	Возникает при контаминации продуктов питания, воды, медицинских устройств и оборудования
С помощью переносчиков	Возбудители переносятся комарами, мухами, крысами и др.

7.2. Факторы риска распространения НИ

Факторы риска включают три группы причин:

- Тяжёлое состояние здоровья пациентов, нарушение устойчивости к бактериальной инвазии, пожилой возраст или преждевременные роды, сопровождающиеся иммунными нарушениями (медикаменты, заболевания или облучение), представляют важнейший фактор риска; другие заболевания – хронические обструктивные заболевания лёгких – повышают вероятность возникновения инфекций дыхательной системы.
- Инвазивные устройства, такие как интубационные трубки, катетеры, хирургические дренажи, трахеостомические трубки, способствуют распространению инфекции. Колонизация патогенной или резистентной флорой значительно повышает риск инфекций при применении инвазивных процедур.
- Применение препаратов, обладающих иммуносупрессивным эффектом, антацидов, снижающих барьерную функцию желудка; применение антибиотиков (подавление собственной флоры и снижение колонизационной резистентности); повторные гемотрансфузии.

7.3. Выявление и регистрация НИ

Распространённость нозокомиальных инфекций является одним из критериев качества и безопасности лечения. Разработка процесса мониторинга нозокомиальных инфекций – первый шаг к оценке важности и приоритетности этой проблемы. Сама система контроля является эффективным методом снижения количества нозокомиальных инфекций.

Основными задачами программы контроля нозокомиальных инфекций являются:

- привлечение внимания клиницистов и администрации больницы к проблемам нозокомиальных инфекций и резистентности флоры к антибиотикам, необходимости проведения превентивных мер;
- мониторинг трендов количества, распространённости, факторов риска возникновения нозокомиальных инфекций;
- определение необходимости внедрения программ профилактики и оценка их эффективности;
- выявление перспективных областей улучшения лечения пациентов и проведения эпидемиологических исследований (анализ факторов риска).

Внедрение системы контроля инфекций в стационаре является важной задачей. Её структура определяется особенностями стационара (набор отделений,

особенности оказания медицинской помощи, набор пациентов) и продолжительностью периода наблюдения для всех участников (сотрудники отделений и лабораторий, госпитальный эпидемиолог, администратор). Первоначально определяется, какая именно информация является наиболее важной для внедрения определённых мер контроля (популяция пациентов, вид и точное описание инфекции, частота и продолжительность мониторинга, методы сбора данных, методы анализа данных, вероятные результаты и методы их распространения, конфиденциальность и анонимность исследования пациентов).

Простой подсчёт пациентов (количество) позволяет получить ограниченный объём информации, который сложно интерпретировать. Необходим достаточный объём информации для полного описания проблемы, интерпретации вариантов и проведения сравнений. Анализ факторов риска требует информации об инфицированных и не инфицированных пациентах. Таким образом, могут быть определены количество инфекций и риск инфицирования. «Пассивное наблюдение» (лабораторные данные, анализ историй болезни выписанных пациентов, диагностика инфекций лечащим врачом) имеет очень низкую чувствительность (низкий уровень диагностики). Имеется несколько видов «активного выявления», которые позволяют определить распространённость или уровень заболеваемости. Современный инфекционный контроль должен удовлетворять четырём основным принципам: быть «активным», целенаправленным (пост, отделение, определённая цель), использовать стандартную методологию, оценивать факторы риска. При проведении такого исследования разрабатывается карта пациента, которая содержит исчерпывающую информацию о выбранной категории пациентов и виде инфекции (например, нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией лёгких; инфекции, связанные с катетеризацией сосудов; послеоперационные инфекции кожи и мягких тканей и др.). Статистическая обработка совокупности таких карт позволяет провести объективную оценку результатов исследования и получить сравнительные данные.

7.4. Критерии диагноза НИ

Диагностика НИ обычно проводится по тем же принципам, что и диагностика внебольничных инфекций. Однако при применении специальных, обычно инвазивных, методов диагностики и лечения неинфекционных заболеваний возникают новые вероятные локусы инфекции, колонизация необычной флорой и другие особенности, требующие расширения диагностических возможностей. Определённую дополнительную информацию могут внести определение сурро-

гатных маркёров (количественное определение концентрации прокальцитонина или С-реактивного белка), инвазивный забор образцов для микробиологического исследования (бронхоальвеолярный лаваж, биопсия тканей) и др. Однако из-за возникновения нозокомиальных инфекций в различных стационарах имеются рекомендации ВОЗ по упрощённым определениям, представленные в таблице 2.

Таблица 2.

Упрощённые критерии для выявления нозокомиальных инфекций

Тип нозокомиальной инфекции	Критерии инфекции
Хирургическая раневая инфекция	Любое гнойное воспаление, абсцесс или распространённый целлюлит в области операционного разреза, возникший в течение 1 месяца после операции
Уроинфекция	Выделение из мочи возбудителей (одного или двух штаммов) в концентрации 105 КОЕ/мл и выше с наличием или в отсутствие клинических проявлений
Пневмония	Появление в стационаре симптомов патологии дыхательной системы и не менее двух из следующих признаков: кашля, гнойной мокроты, нового инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки, связанного с инфекцией
Инфекция, связанная с катетеризацией сосудов	Воспаление, лимфангит или гнойное отделяемое в области катетеризации
Септицемия	Лихорадка или озноб, сопровождающиеся выделением бактерий из крови

На самом деле имеются данные CDC и публикации международных конференций, посвящённых контролю нозокомиальных инфекций, которые указывают на необходимость применения различных клинических и биологических критериев для диагностики инфекций примерно в 50-ти вероятных локусах организма человека.

Выделяют четыре наиболее частых и эпидемиологически важных локализации нозокомиальных инфекций, не указанных в таблице 2, которыми являются:

- Инфекции кожи и мягких тканей: открытые (язвы, ожоги и пролежни) повреждения кожи, сопровождающиеся бактериальной колонизацией и способные быть причиной генерализованных инфекций
- Гастроэнтерит:
 - у детей – наиболее частый вид НИ, основным возбудителем являются ротавирусы;
 - у взрослых в развитых странах основным возбудителем является *Clostridium difficile*
- Риносинуситы и другие инфекции придаточных пазух, инфекции глаз и конъюнктивы
- Эндометрит и другие инфекции репродуктивных органов, связанные с родами.

7.5. Профилактика

Любой стационар имеет общие правила стерилизации оборудования, обработки рук и других профилактических мер. Наиболее эффективной мерой профилактики является правильное мытьё рук и применение обеззараживания рук с помощью антисептиков на основе спирта. Жизненно важным является правильное применение антибиотиков. Несмотря на совершенствование общих гигиенических мер, пациент не может быть изолирован от возбудителей инфекций. Более того, с целью лечения инфекций пациентам часто назначаются антибиотики и другие антимикробные препараты, которые обладают селекционным давлением, способствующим росту резистентности флоры.

Стерилизация

Путём стерилизации достигается элиминация живых бактерий с поверхности инструментов с помощью химических соединений, ионизирующей радиации, сухого нагревания или обработкой паром под давлением (автоклавирование).

Изоляция

Меры изоляции позволяют ограничить передачу микробов, которые могут распространяться в стационаре обычными путями. Из-за сложности контроля взаимодействия микроба и факторов резистентности пациента проще ограничить распространение возбудителей.

Мытьё рук и применение перчаток

Мытьё рук часто называют самым простым методом ограничения распространения микробов, контаминирующих кожу. Правильный подход предпо-

лагает мытьё рук до и после контакта с пациентом, кровью, различными выделениями организма, оборудованием или контаминирующими его частичками. Распространение НИ у пациентов с иммунными нарушениями связано с контаминацией рук в 40% случаев и является реальной проблемой современных стационаров. Наиболее эффективным путём профилактики НИ является активное внедрение гигиены рук, которое было поддержано в 2005 году глобальной программой ВОЗ по безопасности пациентов.

На руках медицинского персонала имеются две категории микробов: транзиторные и резидентные. Транзиторная флора попадает из окружающей среды, способна выживать и некоторое время размножаться на поверхности кожи. Вторая группа микробов представляет собой постоянно живущих на поверхности кожи микроорганизмов (верхний слой эпидермиса). Они способны выживать и активно размножаться на коже человека, обладают низкой патогенностью и инвазивностью, защищают кожу от колонизации более патогенными микробами. Плотность колонизации кожи медицинских работников обычно составляет $3,9 \times 10^4$ – $4,6 \times 10^6$ КОЕ/см². К резидентной флоре кожи относятся: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Micrococci* spp., *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Dermobacterium* spp., *Pitosporum* spp., транзиторно могут появляться *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. и *Candida* spp.

Целью гигиены рук является элиминация транзиторной флоры с помощью мытья рук с мылом (обычным или с антисептиками) и гелей на основе спирта. Основная практическая проблема гигиены рук – отсутствие достаточной тщательности и времени процедуры мытья рук. Наиболее простым методом решения этой проблемы является применение специальных составов на основе спирта, которые позволяют ускорить обработку рук. Несмотря на то что мытьё рук представляет собой достаточно простой процесс, он часто проводится неправильно. В стационаре необходимо постоянно напоминать медработникам и посетителям о необходимости правильного мытья рук и контролировать этот процесс. Простые меры, например использование песочных часов и других простых устройств для оценки продолжительности мытья рук, оказывают неоценимую помощь в профилактике нозокомиальных инфекций.

Все посетители также должны правильно выполнять процедуру мытья рук с целью контроля распространения инфекций. Посетители и медицинские работники в одинаковой мере могут «участвовать» в передаче инфекций. Более того, полирезистентные микробы могут выходить за пределы стационара и

становиться частью внебольничной флоры, если не предпринимать шаги для ограничения этого процесса.

Кроме мытья рук важное значение в снижении распространения микробов имеет применение перчаток. Имеется три важных причины для применения перчаток:

- Создание барьера, предотвращающего контаминацию рук при работе с кровью, биологическими жидкостями, слизистыми оболочками, повреждённой кожей
- Снижение вероятности переноса микробов с кожи персонала пациенту во время инвазивных процедур, когда возникает необходимость контакта со слизистыми оболочками и повреждённой кожей
- Ограничение контаминации микробами пациента кожи персонала и возможности переноса другому пациенту, при этом перчатки должны меняться после каждого контакта с пациентом.

Применение перчаток не может заменять мытья рук, так как перчатки могут иметь небольшие, малозаметные дефекты или повреждения, в результате чего руки остаются контаминированными после их снятия. Отказ от снятия перчаток при переходе от одного пациента к другому представляет собой реальный дефект инфекционного контроля.

Санитарная обработка поверхностей

Это важная мера, позволяющая оборвать распространение инфекций при оказании медицинской помощи. Доказана эффективность профилактики распространения возбудителей гастроэнтерита, MRSA и гриппа. Применение перекиси водорода приводит к клинически значимому снижению количества инфекций и риска заболевания даже в случаях борьбы со спорообразующими бактериями (*C. difficile*), когда применение спирта неэффективно.

Раздел 8. Тактические вопросы рационального применения АМП

8.1. Обоснование назначения антибактериальных и антифунгальных средств

Показанием для назначения антибиотика является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция. Наличие отдельных симпто-

мов системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилёз, увеличение СОЭ) не всегда является отражением бактериального воспаления и не во всех случаях требует обязательного назначения АМП, так же как и выделение условно-патогенных микроорганизмов из нестерильных локусов не всегда означает инфекционный процесс и требует оценки их клинической значимости.

При решении вопроса о целесообразности назначения АМП необходимо эту концепцию сформулировать в истории болезни.

Риск развития инвазивного микоза на фоне применения АМП у пациентов без специфических факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. У больных в ХОРИТ показанием для первичной антифунгальной профилактики может быть повторная перфорация ЖКТ или инфицированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение системных противогрибковых ЛС (флуконазол 400 мг/сут). Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, так же как и применение флуконазола в суточной дозе менее 400 мг или пероральное назначение кетоконазола.

Эмпирическое назначение противогрибковых ЛС (каспофунгина и др.) рекомендовано при рефрактерной к антибактериальным препаратам лихорадке у больных с нейтропенией. У больных в ОРИТ показанием для эмпирической антифунгальной терапии (каспофунгин или флуконазол, если его не применяли профилактически) является сочетание следующих признаков:

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4-6 сут, резистентная к адекватной терапии антибактериальными ЛС широкого спектра действия;
- распространённая (от двух локусов) колонизация *Candida spp.*;
- наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессантов).

Выделение *Candida spp.* и других возбудителей инвазивных микозов из стерильных в норме локусов (кровь, ликвор, биоптат и др.) является показанием для обязательного назначения системных противогрибковых ЛС. В этом слу-

чае проводится целенаправленная антифунгальная терапия эхинокандинами (каспофунгин и др.), азолами (вориконазол и др.) или полиенами (амфотерицин В и др.).

8.2. Обоснование (алгоритм) выбора АМП при внебольничных и нозокомиальных инфекциях

С целью повышения вероятности достижения адекватности антибактериальной терапии рекомендуется разработка рекомендаций по эмпирическому и целенаправленному выбору АМП. Под адекватной эмпирической антибактериальной терапией конкретного пациента следует понимать, что:

- выбранный режим антимикробной терапии охватывает всех потенциальных возбудителей инфекции;
- при выборе антибактериального препарата был учтён риск полирезистентных возбудителей;
- антибиотик назначен в адекватной дозе с учётом вероятного (или документированного) возбудителя и локализации инфекции.

С учётом сказанного подразумевается, что при назначении адекватной эмпирической терапии с наибольшей вероятностью ожидается достижение клинической эффективности лечения.

Рациональный выбор эмпирического режима антибактериальной терапии невозможен без современных знаний об этиологической структуре инфекций и антибиотикорезистентности возбудителей, которые могут различаться в конкретных клинических ситуациях. В наиболее обобщённой форме выбор эмпирического режима антибактериальной терапии должен быть обоснован с учётом следующих факторов:

- условие возникновения инфекции: внебольничная или нозокомиальная;
- локализация инфекции, определяющая наиболее вероятных возбудителей.

Для нозокомиальной инфекции характерен более широкий круг потенциальных возбудителей, характеризующийся, как правило, в той или иной степени устойчивостью к антибактериальным средствам. Этиология нозокомиальных инфекций и уровень устойчивости возбудителей к антибиотикам могут существенно различаться в разных стационарах и среди лечебных отделений одного стационара. Поэтому адекватно планировать эмпирическую антибактериальную терапию нозокомиальных инфекций можно, только исходя из локальных микробиологических данных о превалирующих возбудителях и их

антибиотикорезистентности. В то же время общие принципы и тактические вопросы диагностики и лечения нозокомиальных инфекций подробно изложены в национальных практических рекомендациях по нозокомиальной пневмонии, инфекциям кожи и мягких тканей, абдоминальным инфекциям, сепсису. Также можно использовать ежегодно обновляемое Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) [1-6].

Внебольничные инфекции характеризуются более узким кругом потенциальных возбудителей, при этом их устойчивость к антибиотикам менее выражена и распространена. В этом случае эффективность антибиотиков при лечении внебольничных инфекций более предсказуема.

Наряду с этим у ряда пациентов с внебольничными инфекциями имеется более высокий риск инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами. Обычно у таких пациентов можно проследить недавний контакт с медицинскими учреждениями или приём антибиотиков. Следующие пациенты обычно имеют факторы риска внебольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями:

- госпитализация в течение предшествующих 6 месяцев;
- приём антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3-6 месяцев;
- нахождение в домах длительного ухода;
- лечение в дневных стационарах поликлиники;
- лечение гемодиализом.

Тактика антибактериальной терапии таких пациентов сходна с тактикой лечения пациентов с нозокомиальными инфекциями вне ОРИТ.

Таким образом, в рекомендациях по эмпирическому назначению АМП целесообразно пациентов с инфекциям стратифицировать на четыре типа или лечебные группы (Приложение 1): внебольничные инфекции (тип I), внебольничные инфекции с факторами риска антибиотикорезистентности (тип II), нозокомиальные инфекции (тип III) и нозокомиальные инфекции с риском инвазивного микоза (тип IV). Соответственно, рекомендации по выбору эмпирического режима антимикробной терапии должны быть построены с учётом этих типов инфекции (Приложение 2). Необходимо учитывать, что данные рекомендации касаются большинства инфекций в стационарах, в том числе интраабдоминальных инфекций, инфекций мочевыводящих путей, инфекций кожи и мягких тканей и т.д., и не являются руководством для лечения ряда специфических нозологий таких как менингит, инфекционный эндокардит. Кроме этого, выбор препарата не

должен противоречить официально разрешенным показаниям и особенностям фармакокинетики/ фармакодинамики.

В больничном документе по антимикробной терапии необходимо отразить не только рекомендации по эмпирическому выбору АМП, но и рекомендации по дозированию АМП и длительности терапии, а также критерии диагностики нозокомиальных инфекций (см. раздел 7).

8.3. Рекомендации по дозированию АМП

Основные режимы дозирования АМП указаны в инструкции по медицинскому применению. В данном документе рекомендованные дозы антибиотика были рассчитаны на основании фармакокинетики и фармакодинамики для микроорганизмов, характеризующихся чувствительностью к антибиоту. Со временем происходит закономерный процесс снижения чувствительности микроорганизмов к АМП (что отражается в увеличении МПК) и появления устойчивых штаммов, однако рекомендованный режим дозирования не претерпевает коррекции в инструкции.

При повышении МПК микроорганизмов для поддержания клинического эффекта антибиотика на прежнем уровне необходимо увеличивать его концентрации в крови (для антибиотиков с концентрационно-зависимым антимикробным действием) или увеличивать кратность его приёма (для антибиотиков с время-зависимым действием). Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых АМП в дозах, превышающих рекомендуемые в медицинской инструкции.

В настоящее время обоснованным является назначение оксациллина в дозе 8-12 г в сутки и цефазолина в дозе 6-12 г в сутки для лечения тяжёлых стафилококковых инфекций. Для лечения тяжёлых MRSA-инфекций возможно (и целесообразно) увеличение суточной дозы ванкомицина до 3-4 г (при выделении слабочувствительных к ванкомицину штаммов с МПК > 0,5 мкг/мл) и даптомицина до 8-10 мг/кг [7]. Более адекватный эффект аминогликозидов прогнозируется при применении гентамицина в дозе 5 мг/кг в сутки и амикацина – 20 мг/кг в сутки. Аминогликозиды характеризуются концентрационно-зависимым киллингом, поэтому целесообразно суточную дозу аминогликозида вводить внутривенно болюсно однократно.

Антимикробное действие бета-лактамов является концентрационно-независимым и определяется временем сохранения терапевтических концентраций антибиотика (выше МПК) в течение интервала

дозирования. Поэтому при необходимости увеличении суточной дозы бета-лактама целесообразно увеличивать кратность введения препарата, а не величину разовой дозы. Оптимизация фармакодинамических показателей достигается также при продлённой инфузии бета-лактамов антибиотиков. Клинические данные по продлённым инфузиям бета-лактамов ограничены, однако фармакодинамические исследования документируют преимущество такого введения антибиотиков при лечении инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. При лечении тяжёлых инфекций целесообразно бета-лактамы вводить внутривенно не болюсно, а в течение 3-4-часовой инфузии. Продлённые инфузии разрешены в инструкции по медицинскому применению дорипенема и меропенема, однако имеются данные, свидетельствующие об эффективности такого введения и других бета-лактамов, в частности имипенема, цефтазидима, цефепима, пиперациллина/тазобактама. Более длительные инфузии (более 4 часов) нежелательны из-за возможной нестабильности антибиотика в инфузионном растворе.

8.4. Путь введения АМП

Введение антибиотиков следует осуществлять в соответствии с официальными инструкциями. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный. Другие пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной, эндотрахеальный и др.) не имеют доказанных преимуществ по сравнению с традиционными и не должны применяться.

В последние годы также появляются данные об аэрозольном пути введения некоторых АМП, в частности аминогликозидов (тобрамицин) и полимиксина (колистин). Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (доставка антибиотика к очагу инфекции) и отдельные сообщения об эффективности в отношении полирезистентной *P. aeruginosa*, требуется получение более достоверных доказательств для рекомендаций более широкого клинического применения данного пути введения антибиотиков. В настоящее время более обоснованными являются рекомендации сочетать ингаляционное введение аминогликозида или полимиксина с парентеральными АМП при лечении инфекций нижних дыхательных путей, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами.

Выбор пути введения АМП определяется тяжестью состояния пациента, фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями препара-

та. При нетяжёлых инфекциях возможно пероральное назначение антибиотика. При тяжёлом течении заболевания пациенты должны получать АМП внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния и нормализации функции ЖКТ) возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью, – так называемая ступенчатая терапия.

8.5. Комбинированное назначение АМП

До настоящего времени вопрос о целесообразности комбинированного применения АМП и определения ситуации, когда это необходимо, остаётся дискуссионным. С одной стороны, появление в клинической практике АМП «ультраширокого» спектра (например, карбапенемов, тигециклина), обладающих природной активностью в отношении большинства возбудителей нозокомиальных инфекций, а также клинические данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинаций АМП (в том числе при тяжёлых инфекциях – пневмонии, сепсисе) свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, снижение риска развития резистентности (в экспериментальных исследованиях) у штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* при проведении комбинированной терапии бета-лактамом и аминогликозидом, а также теоретическая возможность синергизма между некоторыми антибиотиками (бета-лактамы и аминогликозиды, бета-лактамы и фторхинолоны, бета-лактамы и рифампины) при лечении инфекций, вызванных поли- или панрезистентными микроорганизмами, указывают на потенциальные преимущества комбинированной терапии.

Доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии перед монотерапией при большинстве инфекций, в том числе тяжёлых [8], не получено (исключение – тяжёлая внебольничная пневмония, при которой показано преимущество комбинации антистрептококкового цефалоспорины III поколения с макролидом перед монотерапией этими антибиотиками). Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии не обосновано.

Комбинированное назначение АМП оправдано в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определён не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, MRSA или *E. faecium* к бета-лактамам или фторхинолонам) – в этом случае целесообразно добавление ванкомицина, или линезолида, или даптомицина. Комбинации АМП будут обоснованы в случае выделения

панрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий (например, *P. aeruginosa* или *A. baumannii*) [8], а также в случае смешанных аэробно-анаэробных инфекций (абдоминальных или малого таза), когда необходимо добавление метронидазола к антибиотикам, не обладающим антианаэробной активностью (аминогликозиды, цефалоспорины). Распространённая практика комбинированного назначения метронидазола с карбапенемами или ингибиторзащищёнными бета-лактамами не имеет смысла, так как указанные АМП сами обладают высокой активностью против анаэробов.

У больных с иммунологическими нарушениями, нейтропенией, получающих цитостатическую терапию, всегда целесообразно обсуждать вопрос о комбинированной терапии с антимикотиками.

8.6. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии

Первоначальную оценку эффективности лечения следует проводить в сроки от 48 до 72 часов после начала антибактериальной терапии, ориентируясь на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. До этого времени стартовую эмпирическую терапию менять не следует. Исключение составляют случаи быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, требующих коррекции антибактериальной терапии. У тяжёлых пациентов, находящихся в ОРИТ, бывает сложно оценить эффективность антибактериальной терапии только по клиническим симптомам; в таких ситуациях оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям, таким как респираторный коэффициент (PaO_2/FiO_2), выраженность ПОН, динамика баллов по шкалам оценки состояния пациентов (CPIS, SOFA, MODS). В качестве информативных показателей адекватности антибактериальной терапии могут быть использованы абсолютные значения концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина.

Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48-72 часа после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и/или выделения резистентного к проводимой терапии возбудителя.

В некоторых клинических ситуациях может наблюдаться более медленное развитие клинического эффекта антибиотиков (к 5-7-му дню); обычно это наблюдается при локализации инфекции в «труднодоступных» для антибиотика локусах, например клапанах сердца, кости, или в случае малочувствительных к антибиотикам возбудителей.

8.7. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии прекращения лечения

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии инфекций и решение о её достаточности выносят на основании комплексной оценки в динамике клинических и лабораторных показателей.

В качестве обоснования прекращения антибактериальной терапии могут быть использованы следующие критерии её достаточности:

- Нормализация температуры (максимальная температура менее 37 °С)
- Положительная динамика основных симптомов инфекции
- Положительная динамика основных лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилёза, уменьшение сдвига влево)
- Эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов, уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе (аспира́т трахеи, материал из раны, моча)
- Отсутствие полиорганной недостаточности, связанной с инфекцией
- Восстановление функции ЖКТ при хирургических абдоминальных инфекциях.

Важную информацию о целесообразности отмены АМП можно получить при исследовании в динамике концентраций С-реактивного белка и прокальцитонина. Нормализация уровня этих показателей (СРБ < 24 мг/л, прокальцитонин < 0,5 нг/мл) или снижение более 90% от исходной величины являются веским аргументом в пользу прекращения антибактериальной терапии.

Следует подчеркнуть, что сохранение отдельных симптомов и признаков инфекции (субфебрильная лихорадка, умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ), небольшое количество гнойного трахеального секрета и/или остаточная инфильтрация на рентгенограмме при нозокомиальной пневмонии, наличие дренажей в брюшной полости или катетера в мочевых путях не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или её замены. Также не является обоснованием продолжения или смены антибактериальной терапии персистенция первоначального возбудителя в малом количестве (10^2 - 10^3 КОЕ/мл) в нестерильном локусе или появление из нестерильного локуса нового микроорганизма при отсутствии клинических признаков инфекции.

В большинстве клинических ситуаций обосновано применение АМП в течение 7-8 суток, а при адекватно санированном очаге инфекции эти сроки могут быть меньше. Более длительные сроки антибактериальной терапии могут обсуждаться в следующих клинических ситуациях:

- Инфекции, вызванные *S. aureus*, с бактериемией – в этом случае минимальная продолжительность антистафилококковой терапии составляет 14 суток
- НПивл, вызванная *P. aeruginosa*, – обсуждается продление антибактериальной терапии до 10-14 суток
- Инфекции в «труднодоступных» для АМП локусах – клапанах сердца, ЦНС, кости, предстательной железе
- Сохраняющаяся нейтропения
- Инфекции, вызванные поли- и панрезистентными микроорганизмами, – целесообразно достижение их эрадикации с эпидемиологических позиций.

8.8. Оригинальные и генерические АМП

Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии нозокомиальных инфекций были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведённых исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, ограничено. Более того, в последние годы в научной медицинской литературе стали появляться результаты исследований, показывающие различия в терапевтической эффективности оригинальных и генерических АМП при их сопоставимых фармацевтических характеристиках.

В связи с этим при выборе бета-лактамов, фторхинолонов или гликопептидов у пациентов с тяжёлыми инфекциями в стационаре (тяжёлый сепсис/шок) и находящихся в критическом состоянии следует применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности (терапевтической эквивалентности) генерических препаратов с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

8.9. Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций

К таким средствам относится прежде всего антимикробный препарат диоксидин, рекомендованный для местного применения. Широко практикуемое в стационарах нашей страны внутривенное введение диоксидина для лечения тяжёлых генерализованных инфекций следует признать нерациональным и неприемлемым по причине отсутствия данных о его антимикробной активности против

современных возбудителей нозокомиальных инфекций, доказательных данных о клинической эффективности и потенциальной высокой токсичности. Ещё более необоснованным и опасным является системное применение неизученного и токсичного гипохлорида натрия для лечения инфекционных заболеваний.

8.10. Средства «сопровождения» антимикробной терапии

К средствам, не обладающим антимикробными свойствами, но обычно рекомендуемым к применению вместе с АМП или после курса антибиотикотерапии, относятся пробиотики. Доказательная база эффективности этих лекарственных препаратов (кроме содержащих *S. boulardi*) при профилактике антибиотик-ассоциированной диареи или дисбактериоза либо отсутствует, либо противоречива (по крайней мере у взрослых пациентов). Более того, у некоторых категорий пациентов (нейтропения или другие формы иммунодефицита, перенесённая лапаротомия, беременные женщины) эти лекарственные средства могут представлять определённую опасность из-за возможного риска развития тяжёлых суперинфекций, вызванных маловирулентными микроорганизмами, входящими в состав данных препаратов.

Некоторые лекарственные средства, не обладающие антимикробной активностью и не относящиеся к пробиотикам, настойчиво позиционируются как препараты, помогающие антибиотикам реализовать их антимикробное действие, улучшающие доставку антибиотика к очагу инфекции. Отношение экспертов к этим препаратам однозначное и категоричное: нет никакой доказательной базы для этих утверждений, безопасность этих препаратов не исследована, применение таких лекарственных средств с указанной целью не рекомендуется.

Литература

1. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации для врачей. – М.: Боргес, 2009. – 90 с.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации для врачей. – М.: Боргес, 2009. – 89 с.
3. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 352 с.
4. Диагностика и лечение микозов в отделении реанимации и интенсивной терапии: Российские национальные рекомендации. – М.: Боргес, 2010. – 92 с.
5. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. – М.: Боргес, 2011. – 98 с.

6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XII. – М.: Эхо, 2009. – 896 с.
7. Liu K, Bayer A, Cosgrove S, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011;52:1-38.
8. Leibovici L, Paul M. Aminoglycoside/beta-lactam combinations in clinical practice. J Antimicrob Chemother 2007; 60:911-12.
9. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med 2008;36(3):737-44.

Раздел 9. Антибиотикопрофилактика нозокомиальных инфекций

9.1. Периоперационная антибиотикопрофилактика

Одним из компонентов оказания высококачественной хирургической помощи является периоперационная антибиотикопрофилактика. Она может применяться у всех пациентов старше 18 лет с целью профилактики инфекций во время проведения аортокоронарного шунтирования, кардиохирургических операций, операций на сосудах, органах брюшной полости, при артропластике тазобедренного и коленного сустава, гистерэктомии. Эти операции являются наиболее частыми, и в отношении них не имеется противоречий относительно необходимости проведения периоперационной профилактики с помощью антибиотиков.

Пациентам с подтверждённой инфекцией или получавшим антибиотики в течение 24 часов до поступления в стационар периоперационная профилактика не проводится (проводится терапия).

Обоснованием целесообразности внедрения периоперационной профилактики послужили данные, полученные во второй половине XX века. Было показано, что послеоперационные хирургические инфекции являются важной причиной осложнений, летальных исходов и дополнительных материальных затрат. Имеются данные (США) о возникновении около 500 000 инфекций в области операции в год, которые возникают при проведении 2-5% «чистых» операций вне органов брюшной полости и до 20% всех абдоминальных операций. В среднем каждый случай инфекции приводит к увеличению продолжительности лечения на 7 суток и существенным дополнительным затратам.

Пациенты с инфекциями, возникшими после операций, проводят на 60% больше времени в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в 5 раз чаще требуют повторной госпитализации и имеют в 2 раза большую летальность. Систематические исследования применения антибиотиков непосредственно перед операцией доказали снижение количества инфекционных осложнений и летальности, связанной с инфекциями. Основными условиями проведения периоперационной профилактики являются:

- Введение антибиотиков с целью профилактики осуществляется в течение одного часа до разреза кожи
- Антибиотики с целью профилактики отменяются в течение 24 часов (48 часов – для кардиохирургических пациентов) после окончания операции
- Обоснование профилактического применения антибиотиков в течение 1 часа до разреза кожи (или 2 часов при применении ванкомицина или фторхинолонов с целью профилактики).

Антибактериальная профилактика является наиболее эффективной, когда антибиотики применяются парентерально в промежутке от 30 до 60 минут до разреза кожи или в течение 2 часов до разреза при применении ванкомицина. Это позволяет достигать бактерицидной концентрации препарата в тканях и в сыворотке крови в момент разреза кожи и снизить риск инфекции. В 70-е годы XX века было показано, что основной причиной неэффективности профилактики было введение антибиотика после операции. С другой стороны, риск инфекций возрастал, если антибиотики назначались слишком рано (более 2 часов до разреза кожи) или слишком поздно (после проведения разреза).

Выбор антибиотиков для проведения профилактики должен производиться с учётом безопасности, экономической целесообразности (соотношение «стоимость/эффективность») и адекватной антимикробной активности против наиболее вероятных возбудителей раневой инфекции. К сожалению, в этом отношении имеются определённые противоречия, которые связаны с тем, что теоретическая часть этой проблемы изучена очень хорошо, однако клинических исследований было проведено недостаточно для получения однозначных статистических данных. Основные профилактические режимы периоперационной антибиотикопрофилактики представлены в таблице 3.

Таблица 3.
 Антибиотики, рекомендуемые для периоперационной
 профилактики хирургических инфекций (2007)

Операция	Антибиотики
АКШ, другие операции на сердце и сосудах	Цефазолин, Цефуросим или Ванкомицин* При аллергии к β-лактамам: Ванкомицин** ИЛИ Клиндамицин*
Артропластика тазобедренного и коленного сустава	Цефазолин, Цефуросим или Ванкомицин* При аллергии к β-лактамам: Ванкомицин** ИЛИ Клиндамицин*
Брюшная полость	Ампициллин/сульбактам или Эртапенем† ИЛИ Цефазолин, Цефуросим + Метронидазол При аллергии к β-лактамам: Клиндамицин + Аминогликозид или Клиндамицин + Фторхинолон
Гистерэктомия	Цефазолин, Цефуросим, Ампициллин/ сульбактам При аллергии к β-лактамам: Клиндамицин + Аминогликозид или Клиндамицин + Фторхинолон ИЛИ Клиндамицин
Уточнения	* Ванкомицин применяется только в случаях исключительной необходимости (высокий риск MRSA-инфекции) ** Для кардиохирургических, ортопедических и сосудистых операций при аллергии пациентов к β-лактамам может рассматриваться применение ванкомицина или клиндамицина † При операциях на толстой кишке рекомендуется применение 1 дозы эртапенема

Цефалоспорины I-II поколения являются оптимальными антибиотиками при большинстве операций с позиций безопасности, экономичности, при этом они обладают достаточным антимикробным спектром против наиболее вероятных возбудителей раневой инфекции (стафилококки и стрептококки), однако требуют дополнительного назначения антианаэробного препарата при операциях на толстой кишке.

Рутинное применение ванкомицина с профилактической целью не рекомендуется при любом типе операций, однако возрастание инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных резистентными к оксациллину стафилококками (MRSA) и внебольничными MRSA, может быть причиной его применения с учётом данных локального мониторинга флоры. Кроме того, он может применяться наравне с другими указанными препаратами при наличии документированной анафилаксии к бета-лактамам. Примерами обоснованного применения ванкомицина с профилактической целью являются известная колонизация пациента MRSA, наличие факторов риска инфекций, вызванных MRSA, в результате предшествующей госпитализации, проживание в интернате с пациентами с тяжёлой хронической патологией, лечение хронических язв, проведение программного гемодиализа, продолжительная госпитализация в стационар с высоким уровнем колонизации пациентов MRSA до проведения операции. При этом следует учитывать, что природная антистафилококковая активность и бактерицидность ванкомицина существенно уступают бета-лактамам антибиотикам.

При назначении ванкомицина с профилактической целью необходимо учитывать тот факт, что у 20% пациентов с инфекциями глубокого разреза после кардиохирургических операций и артропластики возбудителями инфекций оказываются грамотрицательные возбудители, против которых ванкомицин неактивен. Следовательно, по данным локального мониторинга может возникнуть необходимость в расширении спектра активности профилактических режимов в направлении грамотрицательной флоры.

Другим антибиотиком, который был сравнительно недавно одобрен для профилактики в колоректальной хирургии, является эртапенем (FDA, 2007). Это было сделано после публикации результатов сравнительного применения эртапенема и цефотетана для профилактики раневой хирургической инфекции при колоректальных операциях: при применении эртапенема количество инфекций было достоверно ниже на 10%, при этом не обнаружено возрастания количества инфекций, вызванных *Clostridium difficile*. Широкое профилак-

тическое применение эртапенема с профилактической целью не может быть признано рациональным как с экономических позиций, так и в связи с риском селекции резистентной к карбапенемам микрофлоры. В то же время у некоторых, наиболее тяжёлых пациентов с риском антибиотикорезистентной флоры использование эртапенема в качестве средства периоперационной профилактики может быть обосновано.

Прекращение производства цефотетана, ограниченное производство цефокситина привели к необходимости включения в рекомендации по профилактике, наряду с цефазолином, препаратов, которые ранее не применялись (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) для колоректальных операций и гистерэктомии.

Важность прекращения профилактики в течение 24 часов после операции (48 часов после кардиохирургических операций)

Продолжительность профилактического применения антибиотиков играет важную роль не только в собственно профилактике инфекций, но и в снижении вероятности развития резистентности флоры. Поддерживая терапевтический уровень препарата в плазме и тканях во время операции, антибиотики снижают риск возникновения инфекций. Иногда во время продолжительных операций (более 4 часов) возникает необходимость повторного введения антибиотика. Однако последующее введение антибиотика (продолжение профилактики после ушивания операционной раны) не имеет каких-либо преимуществ. Во многих исследованиях было показано, что короткий курс профилактики, который начинается незадолго до разреза кожи, так же эффективен, как продолжительное применение (в течение 24 часов и более).

Недавно было доказано (2006), что одна профилактическая доза цефазолина, введённого во время индукции в наркоз, не только достоверно снизила затраты, но и не привела к статистически значимому увеличению количества инфекционных осложнений по сравнению с рутинной практикой введения нескольких доз препарата после операции. Кроме того, продолжительное введение антибактериального препарата было связано с суперинфекцией *Clostridium difficile* и способствовало селекции антибиотикорезистентных штаммов бактерий, что было доказано в нескольких проведённых исследованиях.

Максимальная продолжительность профилактического введения АБ не должна превышать 24 часов после окончания операции. Современные данные и рекомендации по профилактике в кардиохирургии указывают, что нет никаких преимуществ применения антибиотика в течение 48 часов по сравнению с

24 часами; более того, считается, что профилактика одной дозой или в течение 24 часов так же эффективна, как 48-часовая профилактика, и нет доказательств того, что более продолжительная профилактика является более эффективной. Прекращение профилактики через 24 часа одобряется большинством экспертов, при этом достигнуто согласие по безопасности и более высокой эффективности применения препаратов узкого спектра, направленных против наиболее вероятных возбудителей раневой инфекции (стафилококки и стрептококки). Постепенно мнение экспертов и практических врачей склоняется к тому, что профилактика должна проводиться только во время проведения операции, а дополнительная доза должна вводиться, только если продолжительность операции превышает 4 часа или антибиотик имеет короткий период полувыведения. Наличие дренажей в полостях или катетеров не является обоснованным аргументом в пользу продолжения антибиотикопрофилактики.

Другими методами профилактики раневой инфекции являются: правильное удаление волос в области операции (преимущество машинок для стрижки волос); послеоперационный контроль уровня глюкозы крови и поддержание нормотермии сразу после окончания колоректальных операций. Основные принципы и положения периоперационной антибиотикопрофилактики отражены в ряде документов [1-4].

9.2. Деструктивный панкреатит, применение антибиотиков и антимикотиков

Тяжёлое течение острого панкреатита наблюдается у 20% пациентов, прогноз этих пациентов существенно не улучшился в последние 10 лет. Ранний некроз поджелудочной железы возникает у 25-40% пациентов и сопровождается полиорганной недостаточностью, которая является причиной гибели около 60% больных и часто ассоциируется с суперинфекцией. Грамотрицательные бактерии и грибы, колонизирующие толстый кишечник, в первые две недели болезни способны транслоцироваться в некротические ткани. Бактериальную и грибковую инфекцию у пациентов, не получавших предшествующей антимикробной терапии, наблюдали в 40-70 и 5-8% случаев соответственно. Инфицированный панкреонекроз требует агрессивного хирургического лечения, что также повышает тяжесть и летальность пациентов.

Этот замкнутый круг диктует необходимость обоснования раннего применения антибиотиков и антимикотиков с целью профилактики инфицирования. Имеется не менее 15 исследований, в которых показано снижение тяжести

и летальности при применении антибиотикопрофилактики в наиболее тяжёлых случаях, однако дизайн и уровень доказательности этих исследований не очень высок. Проведено несколько метаанализов и систематических обзоров, их результаты широко обсуждались в медицинском сообществе. Сравнительно недавно (2007 г.) опубликованы результаты многоцентрового проспективного исследования применения меропенема по сравнению с плацебо, которые показали отсутствие различий исходов пациентов в исследованных группах. Тем не менее профилактическое применение антибиотиков стало стандартным в практике многих стационаров. Около 90% специально опрошенных хирургов и 73% членов Европейской международной гепатобилиарной ассоциации назначают антибиотики с целью профилактики инфицирования поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите.

Candida spp. обнаруживают у 15-70% пациентов с инфицированным панкреонекрозом, которым проводилось хирургическое лечение. Эта группа пациентов получала предшествующую антибактериальную терапию, что способствует росту колонизации грибами, резистентными к АМП. Инфекция, вызванная *Candida* spp., сама по себе является причиной увеличения тяжести заболевания и летальности. Хорошая переносимость и высокая пенетрация триазолов в ткань поджелудочной железы способствуют выбору препаратов этой группы в качестве профилактических средств. Однако имеются ограниченные данные по их применению при остром панкреатите. Непрямые доказательства вероятного профилактического эффекта были получены в исследованиях по селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта. Имеются данные одного рандомизированного исследования, включавшего 73 пациента с острым панкреатитом, в котором отмечено снижение грибковой инфекции при применении флуконазола с 30 до 9% ($p < 0,01$).

Эти данные легли в основу рекомендаций по применению с целью профилактики антибиотиков и антимикотиков. Необходимо отметить, что опубликованные в последние пять лет метаанализы и данные контролируемых исследований не подтвердили снижения летальности при профилактическом применении АМП. При этом получены данные о снижении количества инфекций при применении этой тактики. Дальнейшая цепочка рассуждений касается тактики хирургического лечения, которое при снижении вероятности инфицирования может быть, насколько это возможно, отложено. А так как операции в первые две недели болезни связаны с высокой летальностью, в целом снижение вероятности инфицирования может позволить вести этих пациентов консервативно

или с помощью малоинвазивных вмешательств, которые сами по себе не будут вносить дополнительный вклад в формирование неблагоприятных исходов.

В настоящее время имеется достаточно экспериментальных и клинических доказательств, подтверждающих эффективность профилактического назначения антибиотиков при деструктивном панкреатите. Своевременно начатая мощная антимикробная профилактика/терапия позволяет направить клиническую эволюцию деструктивного панкреатита по наиболее благоприятному пути и избежать развития тяжёлых гнойно-септических осложнений.

Антибиотикопрфилактика/терапия показана при распространённом панкреонекрозе, а у больных с ограниченным панкреонекрозом – при наличии признаков системного воспаления. Препарат должен в достаточной степени проникать в ткань поджелудочной железы и забрюшинную клетчатку, а также обладать достаточной активностью в отношении ведущих возбудителей панкреатогенной инфекции. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины IV поколения и метронидазол. Достаточной пенетрирующей способностью обладают также цефалоспорины III поколения и уреидопенициллины. Назначение эртапенема наиболее оправдано у больных с панкреонекрозом средней тяжести, в ранние сроки заболевания, когда вероятность инфицирования полирезистентными неферментирующими возбудителями не столь высока. Установлено, что раннее, в первые 72 часа заболевания, назначение антибиотиков позволяет значительно уменьшить частоту инфицирования при ограниченном панкреонекрозе. При распространённом панкреонекрозе различие также прослежено, но оно не достигает статистической значимости.

Длительность антимикробной профилактики/терапии при различных клинических формах панкреонекроза определяется тяжестью состояния больных и продолжительностью многоэтапного хирургического лечения. АМП/Т продолжают до значительного регресса симптомов системной воспалительной реакции.

9.3. Профилактика нозокомиальной пневмонии

К настоящему времени определён круг мероприятий, эффективно снижающих количество нозокомиальных пневмоний. В список этих мероприятий входят:

- Приподнятое до 30° положение головы
- Профилактика тромбэмболических осложнений с помощью компрессионных повязок и антикоагулянтов

- Отказ от рутинного применения блокаторов H1-гистаминовых рецепторов
- Повышенные требования к гигиене рук
- Прекращение седации в дневное время
- Выполнение протокола по отлучению от ИВЛ
- Гигиена полости рта (чистка зубов каждые 8 часов).

Применение антибиотиков с целью профилактики ранней пневмонии перед интубацией трахеи было проведено у пациентов с черепно-мозговой травмой. Несмотря на снижение количества пневмоний у пациентов, получавших антибиотики, авторы исследования показали, что эта пневмония была вызвана внебольничной флорой, которая не представляет сложной проблемы для лечения современными антибиотиками. Однако тактика применения АМП у всех пациентов с черепно-мозговой травмой может значительно расширить показания для применения антибиотиков и привести к существенному росту и распространению флоры, резистентной к обычно применяемым современным АМП. Поэтому эти данные широко обсуждались, однако не были включены ни в одни из существующих рекомендаций по профилактике нозокомиальной пневмонии [5].

9.4. Профилактика ангиогенных катетер-ассоциированных инфекций

Основными мерами профилактики являются:

- Обучение персонала
- Внедрение протокола работы с внутрисосудистыми устройствами, а также выполнения инфузий и трансфузий
- Регулярный осмотр места имплантации катетера
- Информирование пациента о необходимости немедленно сообщать персоналу о любом дискомфорте в области имплантации внутрисосудистого катетера или появлении лихорадки
- Обработка рук перед манипуляцией с катетером с обязательным применением антисептиков
- Использование стерильных перчаток обязательно при постановке центрального венозного или артериального катетера; при постановке периферического катетера требование стерильных перчаток не является обязательным. Перчатки могут быть нестерильными, но после нанесения антисептика на кожу пациента в месте, где планируется введение периферического катетера, запрещается трогать руками в перчатках место вкола

- В уходе за катетером обязательна обработка места имплантации как до имплантации, так и во время смены повязок либо спиртосодержащим антисептиком, либо спиртовым, содержащим хлоргексидин, либо йодсодержащим антисептиком
- При уходе за катетером следует использовать только стерильные прозрачные или полупрозрачные повязки; смена повязки должна проводиться не реже одного раза в неделю, если нет иной надобности, у детей – не реже одного раза в три дня; при использовании марлевой повязки её замена должна осуществляться чаще
- Не рекомендуется использовать повязки, содержащие антибиотик (исключая пациентов, находящихся на гемодиализе). Следует защищать катетер от воды во время принятия пациентом душа
- Удаление периферического катетера не позднее 72-96 часов от момента имплантации в целях профилактики тромбофлебитов и последующего развития инфекции
- Если катетер был имплантирован в экстренных условиях и нельзя гарантировать асептичность процедуры – удаление его при первой возможности, но во всех случаях не позднее 48 часов с момента имплантации
- Удаление катетера при первых признаках его инфицирования
- Тщательное документирование процедуры имплантации внутрисосудистого катетера
- Проведение замены инфузионной системы и других присоединённых к ней устройств не реже чем через 24 часа в случае, если проводилась трансфузия компонентов крови, липидсодержащих эмульсий, независимо от того, были они назначены отдельно или в комбинации с аминокислотами или глюкозой; во всех других случаях, в том числе когда назначены изолированно аминокислоты или декстроза, инфузионная система может не меняться в течение 72 часов. В случае пропифол-инфузии смена системы производится один раз в 6 или 12 часов (время определяется рекомендациями производителя)
- Выполнение работы с портами инфузионной системы с асептической техникой. В этом случае нет необходимости менять соединённые вставки системы или заглушки портов чаще чем раз в 72 часа
- Обработка всех портов и заглушек при использовании спиртосодержащим антисептиком
- Введение всех доз лекарственных препаратов в сплошном непрерывном потоке основного раствора

- Приготовление инфузионных растворов только в аптеке или в заводских условиях
- Использование упаковки с лекарственными средствами, содержащими одну дозу
- Запрет на использование упаковок, целостность которых нарушена, либо изменены физико-химические свойства (цвет, мутность и т.д.), либо имеются посторонние включения, либо истёк срок годности
- Использование полностью имплантированного (туннелированного) катетера для продолжительной инфузионной терапии
- Преимущество использования для установки центрального катетера подключичной вены
- Использование отдельного порта для измерения давления и для парентерального питания
- Жёсткое соблюдение правила не открывать инфузионную систему без крайней необходимости.

9.5. Профилактика нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей

Комплекс мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций мочевыводящих путей включает:

1. Прерывание миграции бактерий в мочевыводящие пути
2. Применение катетеризации мочевого пузыря по абсолютным показаниям
3. Применение катетеров минимально допустимых размеров из биоинертных материалов
4. Разработку стандартов антиинфекционной защиты процедуры и выполнение в строгом соответствии с ними катетеризации мочевого пузыря, смены и опорожнения мочеёмников с уделением особого внимания обработке рук
5. Надёжную фиксацию мочевого катетера и обеспечение свободного тока мочи
6. Использование закрытых дренажных систем
7. Проведение ежедневного ухода за периуретральной областью у катетеризированных пациентов
8. Использование индивидуальных контейнеров для опорожнения мочеёмника у каждого пациента

9. Минимизацию продолжительности катетеризации мочевого пузыря и дренирования мочевыводящих путей
10. Исключение использования препаратов нитрофуранового ряда для санации мочевыводящих путей (профилактика синегнойной инфекции)
11. Обучение медицинского персонала стандартам проведения катетеризации и ухода за катетеризированными пациентами.

Для предупреждения перекрёстного инфицирования и суперинфицирования катетеризированных пациентов необходима изоляция инфицированных пациентов с уретральными катетерами от неинфицированных.

Планировка больничного отделения должна быть выполнена таким образом, чтобы исключалась возможность прохода из помещения с низким уровнем чистоты в помещения с более высоким уровнем чистоты, при этом двери коммуникативных тамбуров не должны открываться одновременно.

Литература

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации для врачей. – М.: Боррес, 2009. – 89 с.
2. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al. Quality standart for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Clin Infect Dis 1994;18:422-7
3. Bratzler DW, et al. Antibiotic prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis 2004; 38:1706
4. Engelman R., Shahian D., Shemin R., et al. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. Part II: Antibiotic choice. Ann Thorac Surg 2007;83:1569-76
5. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации для врачей. – М.: Боррес, 2009. – 90 с.

Раздел 10. Оптимизация работы микробиологической лаборатории по диагностике и лечению инфекций

Микробиологическая лаборатория играет ключевую роль как в обосновании этиотропной терапии инфекционных болезней у отдельных пациентов, так и в формировании стратегии и тактики использования антимикробных

средств в рамках стационара. Важность получаемых в микробиологической лаборатории результатов выдвигает жёсткие требования к их достоверности. Достоверность результатов исследований обеспечивается системой менеджмента качества и выполнением требований к качеству и компетентности микробиологических лабораторий, которые определяются Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р ИСО-15189-2006 (Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности). Признанием соответствия организации работы лаборатории требованиям ИСО-15189 является её аккредитация соответствующим органом. В Российской Федерации система аккредитации ещё не сформировалась, тем не менее ИСО-15189 должен являться основным документом, регламентирующим организацию работы в лаборатории.

10.1. Требования по оснащению лаборатории – организация работы микробиологической лаборатории

Примерный перечень оборудования микробиологических лабораторий приведён в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 1997 г. № 380. Однако, в связи с быстрым прогрессом медицинских технологий, рекомендации, приведённые в указанном документе, во многом устарели. Более того, в современных условиях составление перечней рекомендованного оборудования представляется не вполне целесообразным. Планирование оснащения лаборатории, а также развитие и совершенствование материальной базы является обязанностью руководителя и зависит от объёма и специфики исследований. Оснащение лаборатории должно обеспечивать максимально качественное выполнение трёх основных этапов исследований: преаналитического, аналитического и постаналитического.

Преаналитический этап

От правильности получения, хранения и транспортировки биологического материала зависят качество и достоверность результатов, получаемых на последующих этапах микробиологического исследования. Условия хранения и транспортировки материала от момента его получения и до начала исследования (производства первичного посева) должны, с одной стороны, обеспечить сохранение жизнеспособности всех находящихся в материале бактерий, а с другой – предотвратить их размножение.

В подавляющем большинстве случаев при хранении и транспортировке в течение двух часов при комнатной температуре качественный и количественный состав бактерий в биологическом образце не меняется, исключение составляют строгие анаэробы, значительная часть которых может утратить жизнеспособность даже в течение указанного промежутка времени. Вполне очевидно, что выдерживать указанный срок возможно только при наличии микробиологической лаборатории в составе лечебно-профилактического учреждения. Для хранения и транспортировки материала в пределах лечебного учреждения необходимо использовать стерильные контейнеры, исключающие контаминацию как образца, так и окружающей среды.

При невозможности выдерживать двухчасовой интервал хранения и транспортировки, а также при планировании исследований на анаэробы необходимо использовать транспортные среды. Коммерческие транспортные среды позволяют сохранять количественный и качественный состав микрофлоры в образце в течение 24, а в ряде случаев и 48 часов. Несмотря на то что производители коммерческих транспортных систем указывают сроки сохранения исходного количественного и качественного состава микрофлоры, а также отдельных видов бактерий, в лаборатории целесообразно провести исследование для подтверждения заявленных производителем характеристик (валидацию).

Особого рассмотрения требует вопрос организации диагностики бактериемии (выделение гемокультуры). Прежде всего необходимо отметить, что в современных условиях использование для выделения гемокультуры питательных сред лабораторного приготовления следует признать неадекватным. Коммерческие питательные среды с визуальной регистрацией бактериального роста обеспечивают большую диагностическую чувствительность в сравнении со средами лабораторного приготовления, однако стандартом диагностики бактериемии должно быть использование анализаторов с автоматической регистрацией роста бактерий и соответствующих коммерческих питательных сред (флаконов), несмотря на их значительную стоимость. Наиболее распространёнными на рынке РФ являются анализаторы BacT/ALERT (BioMerieux) и Vactec (Becton-Dickinson). Анализаторы относятся к системам «закрытого» типа, то есть предполагают использование строго определённых флаконов, которые обычно выпускают в нескольких вариантах: для детекции аэробных, анаэробных бактерий или грибов и др. Выпускают также специальные «педиатрические» флаконы, предназначенные для исследования небольших объёмов крови: до 3,0 мл. Флаконы комплектуются системами для заполнения кровью

непосредственно из вены при венепункции. Во флаконах создаётся отрицательное давление, что обеспечивает поступление в них определённого объёма крови. Допустим отбор крови из вены шприцом и её последующий перенос во флакон.

Наиболее сложной проблемой в диагностике бактериемии является дифференцировка истинных и ложноположительных результатов, связанных с контаминацией питательных сред микрофлорой кожных покровов в процессе венепункции. Вероятность контаминации питательных сред существенно снижается при выделении для получения крови специально обученного персонала и жёстком соблюдении правил обработки кожных покровов. Наибольшую чувствительность и специфичность при диагностике бактериемии удаётся получить при посеве венозной крови в два набора флаконов. Набор состоит из одного флакона для детекции аэробных бактерий и одного – для детекции анаэробных бактерий. Каждый набор заполняется кровью при пункции отдельной вены. Обычно рекомендуется проводить венепункции двух вен с интервалом не более 30 минут. Выделение одного и того же возбудителя из всех флаконов свидетельствует о его клинической значимости. Выделение возбудителя из флаконов, заполненных только из одной вены, свидетельствует о контаминации.

Приводимые в некоторых публикациях рекомендации по получению крови для выделения гемокультуры на высоте лихорадки не обоснованы. Следует стремиться отбирать кровь через максимальный промежуток времени после введения антибиотиков, оптимально – непосредственно перед введением очередной дозы. Чувствительность исследования повышается по мере увеличения объёма крови, взятой для исследования. Традиционно считалось, что вероятность выделения возбудителя не повышается при использовании более двух наборов, однако в последнее время появились данные о том, что использование четырёх наборов повышает частоту выделения возбудителей на 10-18% [1, 2]. Обсуждается также целесообразность использования флакона для выделения анаэробов, основным аргументом против такого подхода является низкая частота бактериемии, вызванной анаэробами, при высокой стоимости исследования. Тем не менее недавно было показано, что наибольшее число возбудителей удаётся выделить при использовании двух наборов флаконов, при этом каждый набор состоял из двух аэробных и одного анаэробного флакона [3].

После заполнения флакона кровью его необходимо как можно быстрее поместить в прибор для инкубации и детекции бактериального роста. При за-

держке помещения флаконов в прибор до 24 часов и их хранении при комнатной температуре вероятность ложноотрицательных результатов возрастает незначительно [4-6], а при более длительных сроках – существенно. В качестве идеального можно рассматривать вариант размещения анализатора гемокультур непосредственно в отделении, например в ОРИТ, что позволит помещать флаконы в прибор непосредственно после их заполнения в любое время, независимо от графика работы лаборатории. При получении положительного сигнала о начале роста или при окончании срока инкубации флаконы направляют в лабораторию для дальнейшего исследования.

Преаналитический этап исследования завершается получением биологического образца в лаборатории, его регистрацией и внесением данных в лабораторную информационную систему (ЛИС). К сожалению, в настоящее время ЛИСы внедрены лишь в единичных микробиологических лабораториях, к тому же эффективное функционирование таких систем возможно лишь при использовании штрих-кодирования образцов.

Аналитический этап

Микроскопия биологического материала и первичный посев. Аналитический этап микробиологического исследования начинается с микроскопии биологического материала и проведения первичного посева. Несмотря на кажущуюся простоту, микроскопия первичного материала, окрашенного по Граму, требует как тщательного выполнения всех этапов самой окраски, так и высокого профессионального уровня персонала лабораторий. При большом объёме исследований целесообразно использовать автоматические установки для окраски, обеспечивающие стандартность и высокое качество.

Технология проведения первичного посева биологических образцов в большинстве лабораторий полностью основана на ручном труде и сохраняется неизменной со времён Пастера и Коха. Реальный прорыв в этой области чётко обозначился лишь в последние годы. В настоящее время на рынке присутствует четыре автоматизированных микробиологических комплекса: WASP (Copan), Previ-Isola (BioMerieux), Innova (Becton-Dickinson) и Inoqula (Kiestra) [7]. Сравнительный анализ характеристик указанных систем выходит за рамки настоящей работы, более уместно остановиться на их общей идеологии. Основой функционирования автоматизированных комплексов является использование стандартных контейнеров для отдельных видов биологического материала (крови, мочи, мокроты, раневого отделяемого и т.д.) и наличие чётких алгоритмов исследований.

В этих комплексах удалось автоматизировать один из критичных этапов микробиологического исследования – первичный посев, а в некоторых автоматизированы также процессы приготовления мазков и их окраски. Использование автоматизированных систем наиболее перспективно в лабораториях с большим потоком исследований.

Культивирование бактерий, выделение чистых культур и их идентификация.

Для культивирования бактерий доступно большое разнообразие неселективных и селективных питательных сред, выбор их зависит от исследуемого биологического материала, особенностей учреждения и наличия специфических задач. Практически важной инновацией в области культивирования бактерий оказалась разработка хромогенных сред. Они создаются на основе традиционных плотных питательных сред, но включают специфические субстраты (как правило, патентованные), изменяющие цвет колоний при росте отдельных видов бактерий. Использование хромогенных сред позволяет уже на следующий день после первичного посева биологического материала получить предварительную идентификацию бактерий. Так, например, при использовании хромогенных сред для диагностики инфекций мочевыводящих путей на следующий день после первичного посева мочи на чашке Петри колонии *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis* будут окрашены разным цветом.

В качестве эталона идентификации бактерий рассматривается определение нуклео-тидных последовательностей консервативных генов, прежде всего генов 16S рРНК. В практических лабораториях для идентификации чистых культур бактерий традиционно используют комплекс культуральных, тинкториальных признаков, различных видов ферментативной активности. Однако революционные изменения в практике идентификации бактерий и грибов связаны с внедрением технологии прямого белкового профилирования методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight mass spectrometry) [8]. Хотя технологические и теоретические основы технологии достаточно сложны и их адаптация к практическим целям заняла значительное время, но в результате удалось разработать крайне простой метод, доступный для выполнения средним медицинским персоналом. Для проведения идентификации методом прямого белкового профилирования, как и при классической идентификации, необходимо получить в результате первичного посева биологического материала изолированные колонии бактерий или грибов на плотной питательной среде. Далее материал колоний наносят пластиковой бактериологической петлёй (металлические петли нельзя использовать из-за возможности

повредить мишень) на специальную подложку (мишень) и после высыхания добавляют 2-3 мкл смеси специальных реагентов (матрицу). Затем мишень вновь высушивают и помещают в MALDI-TOF-масс-спектрометр. В результате масс-спектрометрии получают спектр бактериальных белков, который специфичен для каждого вида бактерий или грибов. Идентификация микроорганизмов осуществляется в автоматическом режиме при сравнении с помощью специального программного обеспечения полученного спектра с базой данных бактериальных спектров.

Процедура идентификации 96 образцов занимает немногим более одного часа. К принципиальным преимуществам метода белкового профилирования, кроме сокращения времени исследования от 8-18 часов до нескольких минут, относится низкая себестоимость реагентов (5-6 рублей на один образец). К настоящему времени появились вполне реальные перспективы идентификации бактерий непосредственно из мочи, а также из коммерческих флаконов для получения гемокультуры с положительным сигналом анализатора.

Вполне естественно, что белковое профилирование не решает все проблемы микробиологической диагностики, прежде всего проблему оценки антибиотико-чувствительности микроорганизмов. В то же время необходимо подчеркнуть, что экспрессная идентификация возбудителей инфекции даёт крайне важные данные для обоснования рациональной антибактериальной терапии.

Методы детекции патогенов, не связанные с культивированием, основаны на применении ПЦР или – реже – гибридизации. Сама технология проведения ПЦР постоянно развивается. Так, появились методы проведения ПЦР в реальном времени, а также изотермические методы, не требующие циклического изменения температуры проведения реакции (NASBA – Nucleic Acids Sequence-Based Amplification; TMA – Transcription Mediated Amplification). Шире всего распространены методы амплификации генов-мишеней, специфичных для отдельных видов микроорганизмов. Внедрение этих методов началось с детекции вирусов и трудно культивируемых бактерий, прежде всего возбудителей инфекций, передающихся половым путем: *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*.

В последние годы появилась целая серия коммерческих продуктов (SeptiFast, Roche; VYOO, SIRSLab; Prove-it™ Sepsis, Mobidiag), основанных на различных модификациях ПЦР и предназначенных для детекции в крови и других стерильных жидкостях наиболее распространённых возбудителей тяжёлых инфекций и сепсиса (представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и др.). Указанные диагностические системы

позволяют диагностировать бактериемию в течение рабочего дня, что существенно повышает возможности своевременного назначения адекватной антибактериальной терапии [9]. Крайне важным компонентом перечисленных систем являются патентованные наборы реактивов для концентрации бактериальной ДНК и избавления от эукариотической ДНК. Некоторые из указанных систем рассчитаны также на детекцию наиболее актуальных генов антибактериальной резистентности, но в целом молекулярные методы на сегодняшний день не позволяют адекватно оценивать антибиотикорезистентность бактерий. Принципиальным недостатком молекулярных методов является невозможность выявить новые механизмы антибактериальной резистентности, скорость формирования которых в последнее время резко возросла. Кроме этого, выявление у микроорганизма детерминанты устойчивости к антибиотику не прогнозирует его клиническую неэффективность. Во многих случаях концентрации антибактериальных препаратов, создающиеся в очаге инфекции, позволяют преодолевать резистентность.

Очевидно, что диагностические системы, основанные на приведённых выше принципах, не способны детектировать весь спектр возможных патогенов. Для решения этой задачи применяются подходы, основанные на анализе генов, кодирующих рибосомальные РНК, прежде всего 16S рРНК [10]. Указанные гены включают как высококонсервативные участки, идентичные у всех известных бактерий, так и уникальные – характерные для отдельных видов бактерий. На первом этапе исследования, используя так называемые универсальные праймеры, комплементарные консервативным участкам генов 16S рРНК, фланкирующим переменные участки, в ПЦР возможно амплифицировать и, таким образом, детектировать ДНК любого микроорганизма, содержащегося в исследуемом биологическом образце. На втором этапе необходимо определить нуклеотидную последовательность амплифицированного фрагмента гена 16S рРНК и, сопоставив последовательность переменного участка с базами данных, определить таксономическое положение выявленного микроорганизма.

При всей перспективности методов детекции патогенов путём амплификации 16S рРНК их применение связано со значительными сложностями. Основной проблемой являются ложноположительные результаты, связанные с контаминацией реагентов (прежде всего ферментов) бактериальной ДНК. Для предотвращения контаминации необходимо использовать реагенты очень высокой степени очистки, что ведёт к значительному удорожанию исследования.

Указанный подход уже реализован в коммерческом продукте (SepsiTest, Molzyme) [11], к его основным недостаткам относятся высокая стоимость, необ-

ходимость в дорогостоящей аппаратуре (секвенатор), а также длительность исследования, как правило, более одного рабочего дня. Причём последний недостаток весьма относителен, поскольку традиционная диагностика, основанная на получении гемокультуры, ещё более длительна – до 48 часов. К неоспоримым преимуществам метода относится возможность выявления не только обычных бактериальных патогенов, но и трудно культивируемых, таких как *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Tropheryma whipplei* и др. При применении диагностической системы SepsisTest расшифровка этиологии бактериального эндокардита увеличивается в два раза [12]. Разработчикам указанной системы удалось также предложить эффективный способ освобождения от ДНК человека и реактивы высокой степени очистки.

Крайне интересной выглядит одна из последних технологических новинок – система PlexID (Abbott), позволяющая детектировать и идентифицировать непосредственно в биологических образцах бактерии, вирусы и грибы [13]. Система основана на амплификации нескольких тщательно отобранных коротких участков генов рРНК и генов «домашнего хозяйства». Далее с помощью ESI-TOF-масс-спектрометрии определяется молекулярная масса полученных ампликонов. На основании данных о молекулярной массе ампликонов с использованием специального программного обеспечения рассчитывается их нуклеотидный состав (процентное содержание отдельных нуклеотидов: аденина, тимина, цитозина и гуанина), а затем при сопоставлении с базой данных осуществляется идентификация микроорганизма.

Методы микробиологической диагностики, не связанные с культивированием, находятся на стадии интенсивного клинического изучения, и в настоящий момент ещё не ясно, какие из них окажутся наиболее значимыми.

- Важным, но далеко не всегда реализуемым в условиях РФ требованием к организации микробиологической диагностики является доступность для лечащего врача промежуточных результатов исследования: микроскопии первичного материала, окрашенного по Граму, а также идентификации бактерий, оцениваемых как клинически значимые. Доступность такой информации может облегчить обоснование эмпирической антибактериальной терапии.

Оценка антибиотикочувствительности выделенных патогенов

Ключевыми моментами в организации работы бактериологической лаборатории являются выбор методов исследований, интерпретация результатов и формирование наборов антибиотиков для оценки чувствительности отдельных

бактерий. При формировании таких наборов в первую очередь необходимо ориентироваться на формуляр лечебного учреждения. Вполне очевидно, что, как и формуляр, состав набора в значительной степени будет зависеть от специфики учреждения. Определённые сложности могут возникнуть при использовании в лаборатории автоматических анализаторов с фиксированными наборами (панелями) антибиотиков для исследования чувствительности. Несмотря на то что большинство производителей применяют панели с широким набором антибиотиков, в некоторых случаях возникает необходимость в использовании дополнительных тестов. Окончательное формирование набора используемых для оценки чувствительности антибактериальных препаратов является обязанностью руководителя лаборатории и должно быть согласовано с клиническим фармакологом.

Методы

Современные стандартизованные методы оценки антибиотикочувствительности подразделяют на методы серийных разведений и диффузионные.

Методы серийных разведений основаны на прямом определении основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую активность антибиотика, – величины минимальной подавляющей концентрации (МПК).

- МПК – минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма.

Для определения величины МПК заданные концентрации антибиотика вносят в питательную среду, которую затем засевают культурой исследуемого микроорганизма, после инкубации оценивают наличие или отсутствие видимого роста. Из принципиальных факторов, ограничивающих точность методов серийных разведений, следует отметить дискретность используемых концентраций антибиотиков. При использовании традиционного метода двукратных разведений МПК, фиксируемая экспериментатором, не соответствует истинной величине этого показателя. Истинная величина МПК будет находиться в промежутке между зафиксированной экспериментатором и концентрацией, в два раза ей уступающей и не вызвавшей ингибиции видимого роста. В зависимости от характера используемой питательной среды различают методы серийных разведений в агаре или бульоне. В зависимости от объёма используемой жидкой питательной среды выделяют методы серийных макро-

и микроразведений. Разновидностью метода серийных разведений является также метод, основанный на использовании только двух концентраций антибиотиков, соответствующих пороговым, или пограничным (break-points). Эти концентрации отделяют «чувствительные» микроорганизмы от «промежуточных» и «промежуточные» от «резистентных». Метод обеспечивает получение качественных результатов, позволяющих отнести исследуемый микроорганизм к определённой категории чувствительности. Различные варианты метода серийных разведений используются в автоматизированных микробиологических анализаторах.

Диффузионные методы оценки антибиотикочувствительности основаны на диффузии антибиотиков из носителя в плотную питательную среду и ингибиции роста исследуемой культуры в той зоне, где концентрация антибиотика превосходит МПК. В настоящее время существуют две основные модификации диффузионного метода: диско-диффузионный и эпсилотрический (E-тест).

Диско-диффузионный метод основан на регистрации диаметра зоны ингибиции роста исследуемого микроорганизма вокруг круглого носителя антибиотика (бумажного диска). В определённых пределах величина диаметра зоны ингибиции роста жёстко связана с величиной МПК. Диско-диффузионный метод позволяет лишь косвенно судить о величине МПК. Основным результатом является отнесение микроорганизма к одной из категорий чувствительности.

В эпсилотрическом методе в качестве носителя используется узкая полоска полимера (0,5 x 6,0 см), пропитанная различными концентрациями антибиотика (от минимальных до максимальных). Ингибиция роста микроорганизма вокруг полоски-носителя происходит только в той зоне, где концентрация антибиотика, диффундирующего из носителя, выше МПК. Результатом диффузии антибиотика в питательную среду является образование вокруг носителя каплевидной зоны ингибиции роста. Величины концентрации антибиотика в каждом участке носителя типографским способом нанесены на соответствующем отрезке наружной (обращённой к исследователю) поверхности носителя. Величину МПК учитывают в том месте, где граница зоны ингибиции роста вплотную подходит к носителю. Детальные инструкции по проведению E-теста прилагаются изготовителем к набору реактивов, в этой связи детали метода рассматриваться не будут.

Основными параметрами, влияющими на выбор метода оценки антибиотикочувствительности, являются:

- точность;

- воспроизводимость;
- трудоёмкость;
- стоимость.

Диско-диффузионный метод характеризуется наименьшей стоимостью, средней трудоёмкостью и позволяет (при жёстком соблюдении правил постановки) получать воспроизводимые и достоверные результаты. Его основным недостатком является невозможность получить точные значения МПК антибиотиков в отношении возбудителя.

Диско-диффузионный метод неприменим при оценке чувствительности в некоторых комбинациях «микроб – антибиотик» (пневмококков к бета-лактамам).

Метод серийных разведений, реализуемый в микробиологических анализаторах, отличается низкой трудоёмкостью, высокой производительностью, но и высокой стоимостью, кроме этого, не всегда удаётся выявить сложные механизмы устойчивости. Метод серийных разведений при лабораторном приготовлении всех реактивов крайне трудоёмок. Наиболее ценные результаты удаётся получить при использовании Е-теста: точное количественное значение МПК.

Наилучшее соотношение «качество – стоимость» удаётся получить при использовании нескольких методов. В зависимости от объёма исследований базовым методом может быть либо диско-диффузионный, либо метод серийных разведений (в варианте анализатора). В сложных случаях целесообразно использовать Е-тест.

Контроль качества методов оценки антибиотикочувствительности. Одновременно с выбором метода оценки антибиотикочувствительности необходимо планировать оценку качества исследования. Достоверность результатов исследований антибиотикочувствительности зависит от следующих основных параметров:

- состава питательной среды;
- соответствия реальной активности используемых в исследовании антибиотиков (или их содержания в дисках) паспортным характеристикам (активности);
- соблюдения стандартности при выполнении лабораторных процедур.

Контроль качества исследований антибиотикочувствительности основан на параллельной оценке клинических штаммов и контрольных (референтных). Референтные штаммы характеризуются генетической стабильностью по основным показателям, в том числе и по уровню чувствительности к антибиотикам. Если при исследовании чувствительности к антибиотикам референтных штаммов

получены данные о величинах МПК или диаметрах зон ингибиции роста, соответствующие паспортным характеристикам этих штаммов, то это свидетельствует о стандартности условий постановки эксперимента. Результаты оценки чувствительности клинических штаммов, полученные в этих условиях, следует признать достоверными.

Оптимальным является осуществление контроля качества при проведении каждого исследования. Однако на практике при получении достаточно стабильных результатов контроля качества в течение хотя бы одного месяца частота контрольных исследований может быть сокращена до 1-2 раз в неделю. Контрольные исследования необходимо проводить при использовании новых партий реагентов, прежде всего питательных сред.

Важнейшими показателями качества питательной среды являются концентрации двухвалентных катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} , влияющих на активность аминогликозидных антибиотиков и тетрациклинов, а также тимина и тимидина, являющихся антагонистами сульфаниламидных препаратов и триметоприма. В международной практике основной средой, используемой во всех методах оценки антибиотикочувствительности, является среда Mueller-Hinton (бульон и агар), содержащая ионы Ca^{++} в концентрации 20-25 мкг/мл, а Mg^{++} в концентрации 10-12,5 мкг/мл. Критерии величины МПК, позволяющие отнести исследуемые микроорганизмы к одной из категорий: «чувствительные», «устойчивые» или «промежуточные», разработаны именно для среды Mueller-Hinton. Следует признать возможность использования для оценки антибиотикочувствительности и других сред, но только в том случае, если они удовлетворяют описанным ниже требованиям. В этом случае возможно использование критериев чувствительности, разработанных для среды Mueller-Hinton. Перед использованием в экспериментах по оценке антибиотикочувствительности каждая новая партия среды (Mueller-Hinton или какой-либо другой) должна пройти контроль качества в соответствии с описанным ниже методом.

Определение pH среды. Определение pH среды проводят после автоклавирования, внесения всех необходимых добавок и охлаждения до комнатной температуры – 25 °С, приемлемый диапазон – 7,2-7,4. При величине pH среды, выходящей за указанные пределы, возможны существенные изменения в величине МПК.

Контроль катионного состава. Для получения воспроизводимых результатов оценки антибиотикочувствительности питательная среда должна содержать Ca^{2+} 20-25 мкг/мл и Mg^{2+} 10-12,5 мкг/мл. Применение метода атомной абсорбции

онной спектрофотометрии для непосредственной оценки концентрации двухвалентных катионов в среде в повседневной практике малореально.

Наиболее доступным интегральным методом оценки качества сред (как жидких, так и агаризованных) является сопоставление экспериментально полученной величины МПК референтных штаммов микроорганизмов с этим показателем, приведённым в их паспортной характеристике. Наиболее подходящим штаммом для оценки качества жидких и плотных питательных сред, предназначенных для изучения антибиотикочувствительности, является штамм *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Среду следует считать удовлетворительной по качеству, если величина МПК гентамицина находится в пределах 0,5-2,0 мкг/мл. Выбор гентамицина для контроля качества связан с тем, что аминогликозидные антибиотики наиболее чувствительны к колебаниям концентрации двухвалентных катионов. Для контроля на наличие антагонистов сульфаниламидных препаратов и триметоприма рекомендуется использовать штамм *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. При величине МПК триметоприма/сульфаметоксазола < 0,5/9,5 мкг/мл среду следует признать удовлетворительной по качеству.

Интерпретация результатов оценки антибиотикочувствительности. В разных странах национальные и международные профессиональные сообщества предлагают существенно различающиеся критерии чувствительности бактерий к антибиотикам. До недавнего времени наиболее распространёнными были критерии, предлагаемые Институтом клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI). На рекомендациях CLSI основаны и приняты в Российской Федерации «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [14]. CLSI ежегодно пересматривает критерии и публикует их в виде приложения [15] к документам, описывающим методы оценки антибиотикочувствительности (диско-диффузионный [16] и серийных разведений [17]).

Однако в последние годы более прогрессивный и теоретически обоснованный подход к разработке критериев чувствительности использует Европейский комитет по оценке антибиотикочувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). Документы, разрабатываемые EUCAST, регулярно обновляются и свободно доступны в Интернете (www.eucast.org). Идеология EUCAST основана на безусловном признании факта существования различий между микробиологическими понятиями о чувствительности/устойчивости микроорганизмов и клиническими.

Для характеристики микробиологической чувствительности/устойчивости микроорганизмов EUACST предлагает использовать понятия «*дикий тип*» (wild type) и «*недикий тип*» (non-wild type) (микробиологически устойчивый).

- К *дикому типу* относятся микроорганизмы, лишённые мутационных или других приобретённых механизмов устойчивости к конкретному антибактериальному препарату. Инфекции, вызываемые микроорганизмами, относящимися к дикому типу, могут как поддаваться терапии этим препаратом, так и не отвечать на неё.
- К *недикому типу* (микробиологически устойчивым) относятся микроорганизмы, обладающие мутационными или другими приобретёнными механизмами устойчивости к конкретному антибактериальному препарату. Инфекции, вызываемые микроорганизмами, относящимися к недикому типу, могут как поддаваться терапии этим препаратом, так и не отвечать на неё.
- В качестве критерия для отнесения микроорганизма к одному из приведённых типов используют значения МПК антибактериальных препаратов, получившие название «эпидемиологические значения отсечения» (epidemiological cut-off values). Значения отсечения конкретных препаратов являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств.

EUCAST предлагает следующие определения клинической чувствительности/устойчивости:

- Микроорганизм оценивается как чувствительный к антибактериальному препарату, если уровень активности последнего позволяет предположить высокую вероятность удачной терапии
- Микроорганизм оценивается как промежуточный, если уровень активности антибактериального препарата связан с неопределённым результатом лечения. Предполагается, что положительный результат может быть получен при локализации очага инфекции в тех органах и тканях, в которых возможно формирование высоких концентраций препарата, или при применении последнего в высоких дозах
- Микроорганизм оценивается как устойчивый к антибактериальному препарату, если уровень активности последнего позволяет предположить высокий риск неудачи терапии
- Критерии клинической чувствительности/устойчивости (пограничные значения МПК антибактериальных препаратов) могут изменяться в зависимости от появления новых данных.

Для обоснования клинических критериев чувствительности/устойчивости EUCAST использует закономерности зависимости между режимом дозирования антибактериального препарата, его МПК в отношении возбудителя инфекции и эффективностью [18]. При этом основным параметром является бактериологическая эффективность – способность препарата обеспечивать эрадикацию возбудителя из очага инфекции. На основании результатов экспериментов *in vitro* и *in vivo*, а также данных о фармакокинетике антибактериальных препаратов в организме человека удалось выявить несколько комплексных параметров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии, – так называемых предикторов эффективности. Предиктором эффективности для бета-лактамовых и макролидных антибиотиков является время, в течение которого концентрация этих препаратов в очаге инфекции превосходит его МПК в отношении возбудителя ($T > \text{МПК}$). Если в течение более 40-60% времени от длительности интервала дозирования концентрация препарата превосходит МПК, то вероятность эрадикации возбудителя из очага инфекции приближается к 100%. Для хинолонов предиктором эффективности является отношение площади под фармакокинетической кривой (ПФК) к МПК препарата в отношении возбудителя – ПФК/МПК. При значении этого параметра более 100-125 вероятность эрадикации возбудителя из очага инфекции приближается к 100%. На основании величин предикторов эффективности рассчитывают пограничные значения МПК.

В 2010-2011 г. наметилась тенденция к гармонизации критериев, предлагаемых CLSI и EUCAST, однако определённые различия сохраняются.

Ниже приведены перечни антибиотиков, обладающих микробиологической активностью в отношении отдельных групп бактерий и клинической эффективностью при соответствующих инфекциях. Включение в наборы всех перечисленных антибиотиков, как правило, нецелесообразно. Выбор конкретных препаратов определяется спецификой учреждения.

Кроме определения чувствительности к антибиотикам, для целей эпидемиологического наблюдения и инфекционного контроля необходимо проводить детекцию некоторых механизмов резистентности. Наиболее важной задачей следует считать выявление металло-бета-лактамаз – из-за высокого риска быстрого внутри- и межвидового распространения генов этих ферментов и, как следствие, снижения клинической эффективности карбапенемовых антибиотиков.

Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Ампициллин	Тикарциллин/клавуланат	Тикарциллин/клавуланат	Ко-тримоксазол
Ампициллин/сульбактам	Пиперациллин/тазобактам	Пиперациллин/тазобактам	Цефтазидим
Амоксициллин/клавуланат	Цефтазидим	Цефтазидим	Хлорамфеникол
Тикарциллин/клавуланат	Цефепим	Цефепим	Левифлоксацин
Пиперациллин/тазобактам	Цефоперазон	Цефоперазон	Тикарциллин/клавуланат
Цефазолин	Цефоперазон/сульбактам	Цефоперазон/сульбактам	Тигециклин
Цефуросим	Имипенем	Имипенем	
Цефотаксим	Меропенем	Меропенем	
Цефтриаксон	Дорипенем	Дорипенем	
Цефтазидим	Гентамицин	Гентамицин	
Цефепим	Тобрамицин	Тобрамицин	
Цефоперазон	Нетилмицин	Нетилмицин	
Цефоперазон/сульбактам	Амикацин	Амикацин	
Имипенем	Ципрофлоксацин	Доксициклин	
Меропенем	Левифлоксацин	Тигециклин	
Эртапенем	Полимиксин	Ципрофлоксацин	
Дорипенем		Левифлоксацин	
Тигециклин		Полимиксин	
Гентамицин			
Тобрамицин			
Нетилмицин			
Амикацин			
Ципрофлоксацин			
Левифлоксацин			
Хлорамфеникол			
Полимиксин			
Фосфомицин			
Нитрофурантоин			
Ко-тримоксазол			

<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>S. pneumoniae</i>	Стрептококки групп А, В, С и G
Оксациллин	Ампициллин	Бензилпенициллин	Бензилпенициллин
Эритромицин	Ампициллин/сульбактам	Ампициллин	Левифлоксацин
Клиндамицин	Амоксициллин/клавуланат	Цефуроксим	Моксифлоксацин
Левифлоксацин	Имипенем	Цефотаксим	Ванкомицин
Моксифлоксацин	Гентамицин	Цефтриаксон	Эритромицин
Ванкомицин	Стрептомицин	Имипенем	Клиндамицин
Линезолид	Ванкомицин	Меропенем	Тетрациклин
Даптомицин	Тигециклин	Эртапенем	Доксициклин
Тигециклин	Даптомицин	Левифлоксацин	Тигециклин
Ко-тримоксазол	Линезолид	Моксифлоксацин	Хлорамфеникол
Гентамицин	Нитрофурантоин	Эритромицин	Даптомицин
Хлорамфеникол		Клиндамицин	Линезолид
Фузидиевая кислота		Рифампин	Нитрофурантоин
Тетрациклин		Хлорамфеникол	Рифампин
Доксициклин		Тетрациклин	Ко-тримоксазол
Рифампин		Доксициклин	
		Линезолид	
		Ко-тримоксазол	

Литература

1. Cockerill FR, 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, Schleck CD, Ilstrup DM, Washington JA, 2nd, Wilson WR. Optimal testing parameters for blood cultures. Clin Infect Dis 2004; 38:1724-1730.
2. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol 2007; 45:3546-3548.
3. Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, Schleck CD, Fadel HJ, Cockerill FR. Optimized pathogen detection with 30- compared to 20-milliliter blood culture draws. Journal of Clinical Microbiology 2011; 49:4047-4051.
4. Seegmüller I, Eschenbach U, Kamereck K, Miethke T. Sensitivity of the BacT/ALERT FA-medium for detection of *Pseudomonas aeruginosa* in pre-incubated blood cultures and its temperature-dependence. Journal of Medical Microbiology 2004; 53:869-874.

5. Akan OA, Yildiz E. Comparison of the effect of delayed entry into 2 different blood culture systems (BACTEC 9240 and BacT/ALERT 3D) on culture positivity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54:193-196.
6. Sautter RL, Bills AR, Lang DL, Ruschell G, Heiter BJ, Bourbeau PP. Effects of delayed-entry conditions on the recovery and detection of microorganisms from BacT/ALERT and BACTEC blood culture bottles. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; 44:1245-1249.
7. Greub G, Prod'homme G. Automation in clinical bacteriology: what system to choose? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:655-660.
8. Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clinical Microbiology and Infection* 2010; 16:1614-1619.
9. Dierkes C, Ehrenstein B, Siebig S, Linde H-J, Reischl U, Salzberger B. Clinical impact of a commercially available multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9:126.
10. Harris KA, Hartley JC. Development of broad-range 16S rDNA PCR for use in the routine diagnostic clinical microbiology service. *J Med Microbiol* 2003; 52:685-691.
11. Wellinghausen N, Kochem AJ, Disque C, Muhl H, Gebert S, Winter J, Matten J, Sakka SG. Diagnosis of bacteremia in whole-blood samples by use of a commercial universal 16S rRNA gene-based PCR and sequence analysis. *J Clin Microbiol* 2009; 47:2759-2765.
12. Kuhn C, Disque C, Muhl H, Orszag P, Stiesch M, Haverich A. Evaluation of commercial universal rRNA gene PCR plus sequencing tests for identification of bacteria and fungi associated with Infectious endocarditis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2919-2923.
13. Ecker DJ, Sampath R, Li H, Massire C, Matthews HE, Toleno D, Hall TA, Blyn LB, Eshoo MW, Ranken R, et al. New technology for rapid molecular diagnosis of bloodstream infections. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10:399-415.
14. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 421890-04 2004.
15. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S21. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
16. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard – Tenth Edition M02-A10. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
17. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Eighth Edition. M07-A8. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
18. Craig W. Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12 (Suppl 1): S6-8.

Раздел 11. Применение АМП у беременных

Лекарственные средства (ЛС) могут оказать неблагоприятное действие на плод на любом сроке беременности, что несомненно необходимо учитывать при назначении фармакотерапии женщинам детородного возраста. При приёме в I триместре беременности (в период органогенеза) ЛС могут вызвать пороки развития (тератогенное действие). Ни одно ЛС не следует считать абсолютно безопасным для применения в ранние сроки беременности. Во II и III триместрах беременности ЛС могут влиять на рост и развитие плода или оказать на него токсическое действие, а при приёме в конце беременности либо во время родов – оказать влияние на их течение или на новорождённого.

Для классификации лекарственных препаратов по критериям безопасности для плода на территории России используются данные Американской классификации лекарственных и пищевых препаратов Food and Drug Administration. Согласно данной классификации все ЛС делятся на пять групп, обозначаемых буквами А, В, С, D, Х:

А – исследования у большого количества беременных не выявили риска для плода.

В – ЛС, которые принимали ограниченное количество беременных и женщин детородного возраста, без получения каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врождённых аномалий или возникновения повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено увеличения частоты повреждения плода или такие доказательства получены, но доказанной зависимости полученных результатов от применения препарата не выявлено.

С – ЛС, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. Однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

D – ЛС, вызывающие врождённые аномалии или необратимые повреждения плода или подозреваемые в данном отношении. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой для лечения матери.

Х – ЛС с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Противопоказаны при беременности.

Таким образом, ЛС беременной следует назначать только в том случае, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для плода. В связи с недостаточным количеством данных о влиянии новых ЛС на плод и ребёнка следует избегать их назначения.

Наименование препарата	FDA	Использование при беременности
Антибактериальные лекарственные средства		
Азитромицин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Азлоциллин	–	С осторожностью
Азтреонам	B	С осторожностью
Амикацин	D	Только по жизненным показаниям. Может накапливаться в почках плода, оказывать нефро- и ототоксическое действие
Амоксициллин	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Амоксициллин/клавуланат	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Ампициллин	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Ампициллин/сульбактам	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Бензатин бензилпенициллин	B	С осторожностью
Бензилпенициллин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Ванкомицин	C	Противопоказан в I триместре беременности. Применение во II-III триместре беременности возможно только по жизненным показаниям
Гентамицин	C	Только по жизненным показаниям

Даптомицин	–	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Джозамицин	–	Возможно
Диоксидин	–	Противопоказан
Доксициклин	D	Противопоказан: образуя стойкие комплексы с Ca^{2+} , накапливается в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию, может вызывать тяжёлые нарушения развития костной ткани
Дорипенем	–	С осторожностью: не оказывал отрицательного влияния на здоровье плода и новорождённого, однако количество наблюдений ограничено
Изониазид	C	Возможно только по строгим показаниям, при сопоставлении предполагаемой пользы для матери и риска для плода (следует применять в дозах до 10 мг/кг/сут)
Имипенем/циластатин	C	Назначается исключительно по жизненным показаниям
Канамицин	D	Только по жизненным показаниям. Оказывает ототоксическое действие на плод
Капреомицин	–	Рекомендуют применять лишь в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск; тератогенен в опытах на животных
Карбенициллин	–	Безопасность применения не установлена
Кларитромицин	C	Рекомендуют избегать применения, кроме случаев, когда польза превышает потенциальный риск
Клиндамицин	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют. Проходит через плаценту и может концентрироваться в печени плода, однако осложнений у человека не зарегистрировано
Линезолид	C	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Линкомицин	C	Возможно по жизненным показаниям

Ломефлоксацин	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода
Меропенем	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Метронидазол	B	Противопоказан в I триместре, во II-III триместрах с осторожностью
Мидекамицин	–	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Моксифлоксацин	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода; в эксперименте на животных выявлен токсический эффект
Налидиксовая кислота	C	Противопоказана в I триместре
Неомицин	–	Противопоказан
Нетилмицин	D	Только по жизненным показаниям
Нитроксолин	–	Противопоказан
Нитрофурантоин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Нифурател	–	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Нифуроксазид	–	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Норфлоксацин	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода
Оксациллин	B	С осторожностью
Орнидазол	–	Противопоказан в I триместре

Офлоксацин	C	Противопоказан (только по жизненным показаниям)
ПАСК	C	Противопоказан. Противоречивые сведения о тератогенном эффекте в эксперименте
Пефлоксацин	-	Противопоказан
Пиперациллин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Пиперациллин/тазобактам	-	Строго по показаниям
Пиразинамид	C	C осторожностью
Полимиксин	-	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Протионамид	-	Противопоказан. Не исключается риск тератогенного эффекта
Рифампицин	C	В эксперименте тератогенный эффект при использовании высоких доз. Применение препарата в течение нескольких последних недель беременности может привести к послеродовым кровотечениям как у матери, так и у новорождѐнного
Рокситромицин	-	Противопоказан (безопасность рокситромицина для плода у человека не определена)
Секнидазол	-	Противопоказан
Спектиномицин	-	Рекомендован для лечения гонококковой инфекции у беременных женщин с аллергией на пенициллины, цефалоспорины или пробенецид; в опытах на животных неблагоприятного действия на плод не выявлено
Спирамицин	-	Возможно
Стрептомицин	D	Оказывает нефро- и ототоксическое действие на плод

Сульфаметоксазол/тримето- прим	C	Риск тератогенности (триметоприм – активный антагонист фолатов); рекомендуют исключить либо производить дотацию фолиевой кислоты 5 мг/сут
Сульфаниламиды (III)	C	Гемолиз и метгемоглобинемия у новорождённого; опасность повышенного риска ядерной желтухи у новорождённых преувеличена
Тейкопланин	–	Не рекомендуется вследствие отсутствия данных
Тетрациклин	D	Противопоказан: образуя стойкие комплексы с Ca^{2+} , накапливается в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию, может вызывать тяжёлые нарушения развития костной ткани
Тикарциллин/клавуланат	–	С осторожностью
Тинидазол	C	Противопоказан в I триместре беременности. Во II и III триместрах возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Тобрамицин	D	Только по жизненным показаниям. Вызывает полную необратимую двухстороннюю врождённую глухоту и накапливается в почках плода
Фосфомицин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Фузидиевая кислота	–	Только по жизненным показаниям
Фуразидин	–	Противопоказан
Фуразолидон	–	Противопоказан
Хлорамфеникол	C	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Цефадроксил	B	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Цефазолин	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют

Цефаклор	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефалексин	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефепим	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефиксим	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефоперазон	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефоперазон/сульбактам	-	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Цефотаксим	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефтазидим	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефтобипрол	-	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Цефуроксим	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Ципрофлоксацин	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода
Эритромицин	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Эртапенем	B	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода; достаточный клинический опыт отсутствует
Этамбутол	-	Применять по строгим показаниям; тератогенный эффект у животных
Этионамид	-	Противопоказан; в экспериментальных исследованиях на грызунах продемонстрированы тератогенные эффекты при дозах, превышающих рекомендованные для человека

Противогрибковые лекарственные средства		
Амфотерицин В	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Вориконазол	D	Противопоказан: есть данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии у животных
Каспофунгин	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода
Флуконазол	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода

Литература

1. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др.; Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М.: Литтерра, 2003. С. 971-973.
2. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М. 2007. С. 423-434.
3. Елисеева Е.В., Шмыкова И.И., Феоктистова Ю.В. Безопасность фармакотерапии беременных. – Владивосток: Медицина ДВ, 2009. – 88 с. ISBN 978-5-98301-021-5. Изд. 2-е, перераб. и доп.
4. <http://www.fda.gov>
5. <http://drugreg.ru>

Стратификация госпитализированных пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза с целью определения тактики эмпирической АМТ

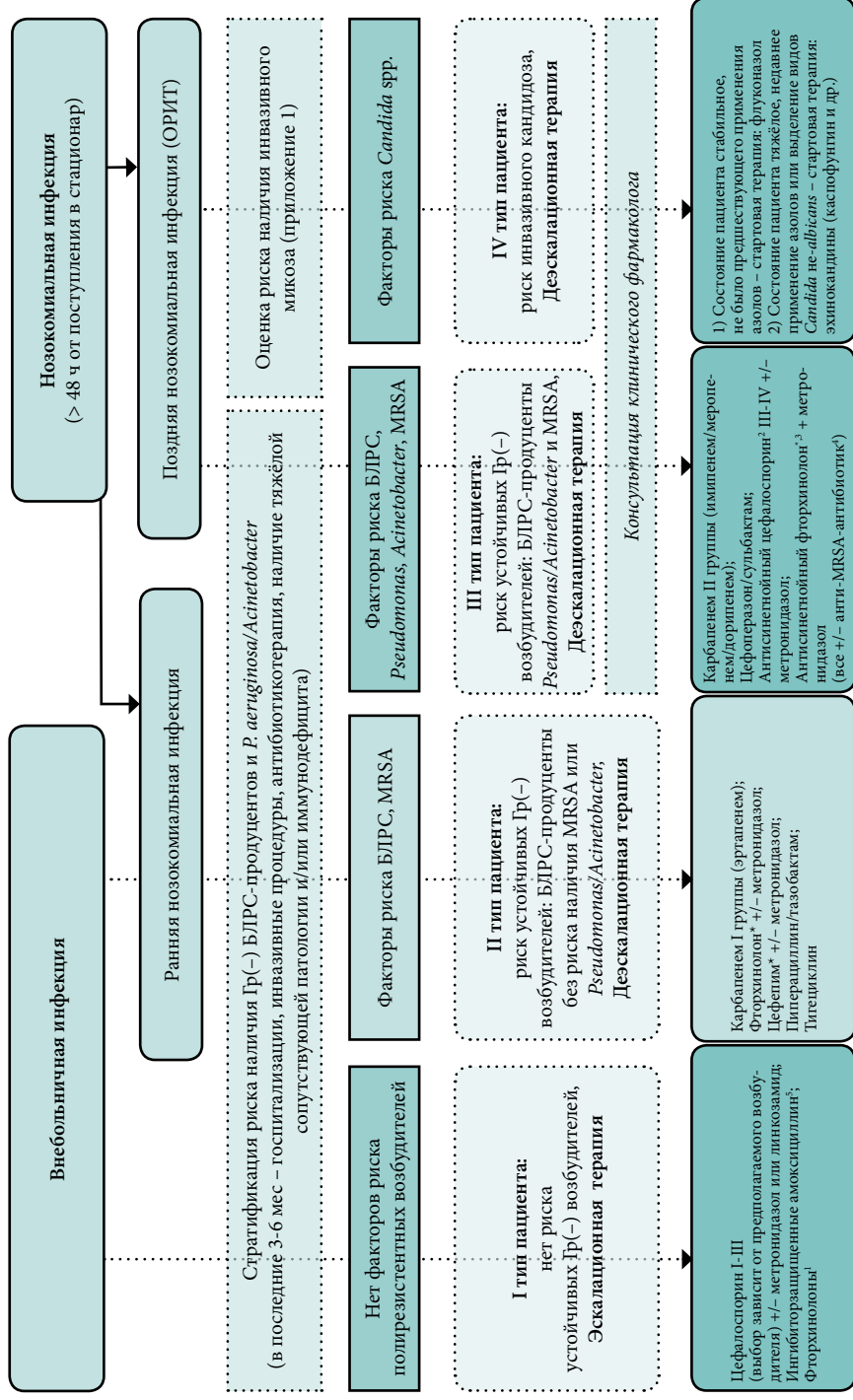
	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
<p>Обращение за медицинской помощью</p>	<p>1) Не было обращения за медицинской помощью в течение последних 6 мес</p>	<p>1) Обращение за медицинской помощью (в том числе предыдущие госпитализации в течение 6 мес, стационар на дому или дневной стационар, гемодиализ, нахождение в учреждениях длительного ухода)</p>	<p>1) Длительная госпитализация и/или инфекция, последующая за инвазивными процедурами</p>	<p>Пациенты III типа с лихорадкой длительностью более 4-6 дн., резистентной к адекватной антибактериальной терапии, и наличием следующих факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) распространённая (от двух докусов) колонизация <i>Candida</i> spp.; 2) наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза: <ul style="list-style-type: none"> • в/в катетер, • хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, • выраженный мукозит, • полное парентеральное питание, • применение ГКС или иммуносупрессанта
<p>Терапия антибиотиками</p>	<p>2) Не было АБТ в течение последних 90 дней</p>	<p>2) Препствующая АБТ (в последние 90 дней)</p>	<p>2) Препствующая АБТ</p>	
<p>Характеристики пациента</p>	<p>3) Пациенты без сопутствующей патологии</p>	<p>3) Множественная сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, хр. алкогольная интоксикация, наркомания, ВИЧ или другой иммунодефицит)</p>	<p>3) Тяжелое течение основного заболевания или наличие коморбидности</p>	
<p>Риск бактерий или <i>Candida</i></p>	<p>Нет факторов риска</p>	<p>БЛРС-продуценты</p>	<p>БЛРС-продуценты <i>Pseudomonas, Acinetobacter</i> MRSA</p>	<p>Те же бактерии (как при типе III) + <i>Candida</i> spp.</p>

Адаптировано из: Carmeli Y. Predictive factors for multidrug-resistant organisms. In: Role of Empiricism in the Era of Antimicrobial Resistance [newsletter]. Available at: http://www.invanaz.co.il/secure/downloads/IVZ_Carmeli_NL_2006_W_22664_NL.pdf. Accessed 7 April 2008

Dimopoulos G, Falagas ME. Eur Infect Dis. 2007;39:51; Ben-Ami R, et al. Clin Infect Dis. 2006;42(7):925-934;

Pop-Vicas AE, D'Agna EMC. Clin Infect Dis. 2005;40(12):1792-1798; Shah PM. Clin Microbiol Infect. 2008;14(suppl 1):175-180

Выбор терапии с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей у госпитализированных пациентов



* В зависимости от локальной чувствительности; 1 – левефлоксацин, моксифлоксацин; 2 – цефтазидим, цефоперазон, цефепим; 3 – ципрофлоксацин, левефлоксацин; 4 – линезолид, ванкомицин, даптомицин; 5 – ампициллин/клавулоновая кислота, ампициллин/сульбактам



Омск
Ярославль
Москва
Новгород

Ростов-на-Дону

Самара
Саратов
Барнаул

Челябинск
Тольятти
Рязань

Краснодар
Пенза

Пермь
Оренбург
Ижевск
Санкт-Петербург
Новокузнецк
Волгоград

Тюмень
Ульяновск

Владимир
Уфа

Новосибирск
Красногорск
Иркутск