

Межрегиональная общественная организация

**АЛЬЯНС  
КЛИНИЧЕСКИХ  
ХИМИОТЕРАПЕВТОВ  
И МИКРОБИОЛОГОВ**



Ассоциация врачей  
по содействию  
в повышении квалификации  
врачей-педиатров

МОО «Альянс клинических  
химиотерапевтов и микробиологов»  
Российское общество акушеров-гинекологов  
МОО «Альянс оториноларингологов»

# **Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике**

Евразийские клинические  
рекомендации

Москва  
2016

**Редакторы:**

Профессор Яковлев Сергей Владимирович  
Профессор Рафальский Владимир Витальевич  
Профессор Сидоренко Сергей Владимирович  
Профессор Спичак Татьяна Владимировна

Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 – 144 с.

Издано при поддержке АО «Астеллас Фарма»

© С. В. Яковлев, В. В. Рафальский,  
С. В. Сидоренко, Т. В. Спичак

© Коллектив авторов, 2016

ISBN

## Авторский коллектив

### **Абеуова Бибигуль Амангельдиевна**

*Казахстан, Караганда, заведующая кафедрой педиатрии и детской хирургии ФНПР, д. м. н., профессор*

### **Абидов Алишер Матлабходжаевич**

*Узбекистан, Ташкент, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии Минздрава Республики Узбекистан, главный дерматовенеролог, к. м. н.*

### **Авдеев Сергей Николаевич**

*Россия, Москва, заместитель директора НИИ пульмонологии ФМБА России, член-корр. РАН, д. м. н., профессор*

### **Асатова Мунира Мирюсуповна**

*Узбекистан, Ташкент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Ташкентского института усовершенствования врачей, д. м. н., профессор*

### **Аскеров Арсен Аскерович**

*Кыргызстан, Бишкек, Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И. К. Ахунбаева, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2, Президент Ассоциации акушеров-гинекологов и неонатологов, д. м. н., профессор*

### **Аполихина Инна Анатольевна**

*Россия, Москва, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В. И. Кулакова» Минздрава России, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, д. м. н., профессор*

### **Ачылов Тайлымурат**

*Туркменистан, Ашхабад, главный внештатный пульмонолог Туркменистана, к. м. н.*

### **Баев Асылжан Исаевич**

*Казахстан, Алматы, старший научный сотрудник НИКВИ, д. м. н.*

### **Бакрадзе Майя Джемаловна**

*Россия, Москва, Научный центр здоровья детей РАМН, руководитель отделения диагностики и восстановительного лечения, д. м. н., профессор*

### **Белов Борис Сергеевич**

*Россия, Москва, заведующий лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», РАМН, д. м. н., профессор*

### **Бояджян Геворг Габриелович**

*Армения, Ереван, главный детский пульмонолог Министерства Здравоохранения Республики Армения, заведующий отделением пульмонологии МЦ «Арабкир», к. м. н.*

### **Бримкулов Нурлан Нургазиевич**

*Кыргызстан, Бишкек, Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И. К. Ахунбаева, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профпатологии патологии с курсом гематологии, д. м. н., профессор*

### **Буданов Павел Валерьевич**

*Россия, Москва, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, к. м. н., доцент*

## **Гепше Наталья Анатольевна**

*Россия, Москва, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, Заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор*

## **Гурбанова Вафа Джалаловна**

*Азербайджан, Баку, эксперт по материнству, детству и доказательной медицине ассоциации «Содействие развитию гинекологии и перинатологии», координатор родовспомогательной службы International Medical Centre «Baku Medical Plaza», д. м. н.*

## **Горбунова Елена Алексеевна**

*Россия, Москва, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова» Минздрава России, врач акушер-гинеколог, отделение Эстетической гинекологии и реабилитации, к. м. н.*

## **Гуров Александр Владимирович**

*Россия, Москва, кафедра оториноларингологии лечебного факультета ГОУ ВПО РНИМУ МЗ РФ, д. м. н., профессор*

## **Гучев Игорь Анатольевич**

*Россия, Член Правления Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, к. м. н.*

## **Дворецкий Леонид Иванович**

*Россия, Москва, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ПМГМУ им. И. М. Сеченова, д. м. н., профессор*

## **Довгань Евгений Валерьевич**

*Россия, Смоленск, АНО «Институт клинической фармакологии», научный сотрудник, «Смоленская областная клиническая больница», заведующий отделением клинической фармакологии, к. м. н.*

## **Дронов Иван Анатольевич**

*Россия, Москва, кафедра детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, к. м. н., доцент*

## **Елисеева Екатерина Валерьевна**

*Россия, Владивосток, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д. м. н., профессор*

## **Журавлева Марина Владимировна**

*Россия, Москва, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, главный клинический фармаколог Москвы, д. м. н., профессор*

## **Заплатников Андрей Леонидович**

*Россия, Москва, Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра педиатрии, декан педиатрического факультета, врач-педиатр высшей квалификационной категории, д. м. н., профессор*

## **Захарова Ирина Николаевна**

*Россия, Москва, Российская медицинская академия последипломного образования, заведующая кафедрой педиатрии, заслуженный врач РФ, главный педиатр ЦФО России, д. м. н., профессор*

## **Зырянов Сергей Кенсариневич**

*Россия, Москва, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, д. м. н., профессор*

## **Изотова Галина Николаевна**

*Россия, Москва, Московский научно-практический центр оториноларингологии ДЗ г. Москвы. Руководитель отдела клинической фармакологии, к. м. н.*

## **Кабаева Динара Жамалбековна**

*Кыргызстан, Бишкек, заведующая отделением острой респираторной патологии НЦОМиД, к. м. н., старший научный сотрудник*

## **Казанцев Виктор Александрович**

*Россия, Санкт-Петербург, 1-я кафедра (терапии, усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии, главный пульмонолог Ленинградской области, д. м. н., профессор*

## **Карнеева Ольга Витальевна**

*Россия, Москва, заместитель директора Института оториноларингологии ФМБА России, д. м. н., профессор*

## **Карпов Игорь Александрович**

*Беларусь, Минск, заведующий кафедрой инфекционных болезней БГМУ, Главный внештатный инфекционист МЗ РБ, д. м. н., профессор*

## **Касенова Сауле Лаиковна**

*Казахстан, Алматы, кафедра внутренних болезней КазНМУ, д. м. н., профессор*

## **Койбагарова Асель Алмазбековна**

*Кыргызстан, Бишкек, Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И. К. Ахунбаева, заведующая кафедрой дерматовенерологии, д. м. н., профессор*

## **Крюков Андрей Иванович**

*Россия, Москва, директор ГБУЗ МНПЦО им. Л. И. Свержевского ДЗМ, заведующий кафедрой оториноларингологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, главный внештатный специалист ДЗМ по оториноларингологии, д. м. н., профессор*

## **Кузнецова Ирина Всеволодовна**

*Россия, Москва, ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Женское здоровье», д. м. н., профессор*

## **Кунельская Наталья Леонидовна**

*Россия, Москва, заместитель директора ГБУЗ МНПЦО им. Л. И. Свержевского ДЗМ по научной работе, д. м. н., профессор*

## **Ливерко Ирина Владимировна**

*Узбекистан, Ташкент, республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, главный пульмонолог Республики Узбекистан, д. м. н.*

## **Лобзин Юрий Владимирович**

*Россия, Санкт-Петербург, директор ФГБУ НИИ ДИ ФМБА России (НИИ детских инфекций), заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д. м. н., профессор*

## **Лукиянов Александр Михайлович**

*Беларусь, Минск, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней БГМУ, Главный внештатный дерматовенеролог МЗ РБ, д. м. н.*

## **Малахов Александр Борисович**

*Россия, Москва, кафедра детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, д. м. н., профессор*

## **Малова Ирина Олеговна**

*Россия, Иркутск, заведующая кафедрой дерматовенерологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, д. м. н., профессор*

## **Можейко Людмила Федоровна**

*Беларусь, Минск, заведующая кафедрой гинекологии БГМУ, д. м. н., профессор*

## **Мумладзе Этери Борисовна**

*Россия, Москва, Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра педиатрии, к. м. н., доцент*

**Мырзабекова Гульшара  
Торбековна**

*Казахстан, Алматы, заведующий  
кафедрой детских болезней Казахского  
Медицинского Университета  
Непрерывного Образования, д. м. н.*

**Ниткин Дмитрий Михайлович**

*Беларусь, Минск, заведующий кафедрой  
урологии и нефрологии БелМАПО,  
доцент, к. м. н.*

**Ниязметов Рахматулла Эрматович**

*Узбекистан, Ташкент, кафедра  
акушерства и гинекологии Ташкентского  
института усовершенствования врачей,  
д. м. н., профессор*

**Петрова Людмила Григорьевна**

*Беларусь, Минск, заведующая кафедрой  
оториноларингологии БелМАПО,  
д. м. н., профессор*

**Пичхадзе Гурам Михайлович**

*Казахстан, Алматы, кафедра  
фармакологии болезней КазНМУ,  
д. м. н., профессор*

**Подзолкова Наталия Михайловна**

*Россия, Москва, заведующая  
кафедрой акушерства и гинекологии  
педиатрического факультета Российской  
медицинской академии последипломного  
образования, д. м. н., профессор*

**Припутневич Татьяна Валерьевна**

*Россия, Москва, заведующая отделом  
микробиологии и клинической  
фармакологии ФГБУ «Научный центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. Академика В. И. Кулакова» Минздрава  
России, д. м. н., профессор*

**Рафальский Владимир Витальевич**

*Россия, Смоленск, директор АНО  
«Институт клинической фармакологии»,  
заведующий Научно-исследовательским  
центром ГБОУ ВПО Смоленская ГМА  
Минздрава РФ, кафедра управления  
и экономики фармации ГБОУ ВПО  
Смоленская ГМА Минздрава РФ,  
д. м. н., профессор*

**Роговская Светлана Ивановна**

*Россия, Москва, кафедра акушерства и  
гинекологии педиатрического факультета  
Российской медицинской академии  
последипломного образования, президент  
Российской ассоциации по генитальным  
инфекциям и неоплазии (РАГИН),  
координатор ВПЧ-центра ВОЗ по России  
и Восточной Европе, д. м. н., профессор*

**Рязанцев Сергей Валентинович**

*Россия, Санкт-Петербург, НИИ  
уха, горла, носа и речи, заместитель  
директора по научно-координационной  
работе с регионами, д. м. н., профессор*

**Савичева Алевтина Михайловна**

*Россия, Санкт-Петербург,  
заведующая лабораторией микробиологии  
НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта, д. м. н., профессор*

**Самсонов Алексей Андреевич**

*Российская Федерация, Москва,  
МГМСУ им. А. И. Евдокимова, кафедра  
пропедевтики внутренних болезней и  
гастроэнтерологии, д. м. н., профессор*

**Свиштушкин Валерий Михайлович**

*Российская Федерация, Москва, ГБОУ  
ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова,  
заведующий кафедрой, директор клиники  
болезней уха, горла, носа. Главный  
внештатный оториноларинголог ЦФО  
России, д. м. н., профессор*

## **Сидоренко Сергей Владимирович**

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

## **Соколовский Евгений Владиславович**

*Россия, Санкт-Петербург, заведующий кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, д. м. н., профессор*

## **Сооронбаев Талант Маратбекович**

*Кыргызстан, Бишкек, Национальный Центр кардиологии и терапии, заведующий отделением пульмонологии и аллергологии с блоком интенсивной пульмонологии, президент Кыргызского Торакального Общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения КР, Руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких, д. м. н., профессор*

## **Спичак Татьяна Владимировна**

*Россия, Москва, кафедра педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, д. м. н., профессор*

## **Суворова Маргарита Петровна**

*Россия, Москва, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ассистент кафедры, к. м. н.*

## **Тапильская Наталья Игоревна**

*Россия, Санкт-Петербург, кафедра акушерства и гинекологии, кафедра онкологии С.-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д. м. н., профессор*

## **Таточенко Владимир Кириллович**

*Россия, Москва, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, главный научный сотрудник, д. м. н., профессор*

## **Тихомиров Александр Леонидович**

*Россия, Москва, президент «МИОММ» – Межрегиональное общество врачей, занимающихся изучением и лечением миомы матки, кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, д. м. н., профессор*

## **Туровский Андрей Борисович**

*Россия, Москва, заместитель директора ГБУЗ МНПЦО им. Л. И. Свержевского ДЗМ по медицинской части, д. м. н.*

## **Урсова Наталия Игоревна**

*Россия, Москва, главный научный сотрудник педиатрического отделения, кафедра педиатрии ФУВ МОНИКИ, д. м. н., профессор*

## **Усупбаев Акылбек Чолпонкулович**

*Кыргызстан, Бишкек, заведующий кафедрой урологии и андрологии КГМА, Президент ассоциации урологов и андрологов Кыргызстана, д. м. н., профессор*

## **Харит Сусанна Михайловна**

*Россия, Санкт-Петербург, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, д. м. н., профессор*

### **Хрянин Алексей Алексеевич**

*Россия, Новосибирск, кафедра дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», д. м. н., профессор*

### **Чернова Надежда Ивановна**

*Россия, Москва, кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ им. А. И. Евдокимова, д. м. н., доцент*

### **Шалекенов Булат Уахитович**

*Казахстан, Алматы, заведующий кафедрой урологии КазМУНО, д. м. н., профессор*

### **Шевяков Михаил Александрович**

*Россия, Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, д. м. н., профессор*

### **Шмаков Роман Георгиевич**

*Россия, Москва, ФГБУ «НЦАГиП им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, главный врач, д. м. н.*

### **Яковлев Сергей Владимирович**

*Россия, Москва, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, д. м. н., профессор*



# Содержание

Предисловие ко второму изданию. ....	10
Введение. ....	14
Раздел 1. Цель и задачи Практических рекомендаций. ....	17
Раздел 2. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций в Российской Федерации. ....	18
2.1. Резистентность возбудителей инфекций дыхательных путей. ....	19
2.2. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей. ....	28
2.3. Резистентность возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. ....	29
2.4. Резистентность возбудителей кишечных инфекций. ....	30
Раздел 3. Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. ....	33
Раздел 4. Стратегические вопросы уменьшения использования антимикробных средств в амбулаторной практике. ....	34
Раздел 5. Роль клинического фармаколога в осуществлении экспертизы качества назначения антибиотиков. ....	40
Раздел 6. Тактические вопросы рационального применения антимикробных средств. ....	44
6.1. Обоснование назначения антибактериальных средств. ...	44
6.2. Обоснование выбора АМП при внебольничных инфекциях. ....	47
6.3. Обоснование дозирования антимикробных препаратов. ....	49
6.4. Путь введения антимикробных препаратов. ....	51
6.5. Комбинированное назначение антимикробных препаратов. ....	51
6.6. Показания для назначения антимикотиков. ....	52
6.7. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии. ....	53

6.8. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии отмены . . . . .	53
6.9. Оригинальные и генерические антимикробные препараты . . . . .	54
6.10. Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций в амбулаторной практике . . . . .	55
6.11. Средства «сопровождения» антибактериальной терапии. . . . .	57
Раздел 7. Рекомендации по выбору антибиотиков у взрослых для лечения наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред). . . . .	58
7.1. Инфекции верхних дыхательных путей . . . . .	59
7.2. Инфекции нижних дыхательных путей. . . . .	62
7.3. Инфекции мочевыводящих путей . . . . .	64
7.4. Инфекции кожи и мягких тканей . . . . .	66
7.5. Инфекции, передаваемые половым путем . . . . .	68
7.6. Инфекции пищеварительного тракта . . . . .	70
7.7. Инфекции в акушерстве и гинекологии . . . . .	71
Раздел 8. Рекомендации по этиотропной терапии гриппа и других вирусных инфекций . . . . .	74
Раздел 9. Профилактика инфекций в амбулаторной практике . . . . .	78
9.1. Антимикробная профилактика. . . . .	78
9.2. Вакцинопрофилактика у детей и взрослых . . . . .	83
Раздел 10. Рекомендации по выбору антибиотиков у детей для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред). . . . .	89
10.1. Острый средний отит . . . . .	92
10.2. Острый ринит/острый риносинусит . . . . .	95
10.3. Острый тонзиллит. . . . .	99
10.4. Острый бронхит и острый бронхиолит. . . . .	104
10.5. Внебольничная пневмония. . . . .	106

Раздел 11. Особенности применения антимикробных средств у отдельных категорий пациентов . . . . .	117
11.1. Применение АМП при беременности и лактации . . . . .	117
11.2. Применение антибиотиков у пожилых . . . . .	119
Раздел 12. Нежелательные лекарственные реакции при применении антимикробных средств . . . . .	123
Раздел 13. Этиологическая диагностика инфекций в амбулаторной практике . . . . .	132
<i>Приложение 1. Формуляр антимикробных средств для медицинских организаций 1-го уровня . . . . .</i>	<i>133</i>
<i>Приложение 2. Методология проведения клинико- эпидемиологических исследований потребления антимикробных средств и оценки адекватности антимикробной терапии в амбулаторной практике . . . . .</i>	<i>142</i>

## Предисловие ко второму изданию

В 2014 г. экспертами МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» в содружестве с Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов и Российским обществом акушеров-гинекологов были созданы Российские практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике», внедрение которых привело к определенным положительным сдвигам по снижению необоснованной и нерациональной антибактериальной терапии в практическом здравоохранении.

Российские практические рекомендации, подготовленные с участием специалистов разного профиля (терапевтов, педиатров, пульмонологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, урологов, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, клинических фармакологов и микробиологов), охватывают общие проблемы антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций, стратегию и тактику применения антимикробных средств, а также содержат конкретные рекомендации по антибиотикотерапии наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике. Основной целью данных практических рекомендаций является сдерживание распространения антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей внебольничных инфекций, прежде всего, за счет уменьшения частоты необоснованного назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей, а также оптимизации применения антибиотиков при бактериальных инфекциях.

За прошедшие после издания рекомендаций 2 года произошли существенные изменения в состоянии антибиотикорезистентности, характеризующиеся, прежде всего, значительным ростом в России, странах Восточной Европы и Средней Азии устойчивости пневмококков к макролидным антибиотикам (превысившим уровень в 20%), продолжающимся снижением чувствительности урогенитальной кишечной палочки к фторхинолонам, появлением устойчивых штаммов микоплазм к макролидам, высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину. Эти тревожные факты послужили основанием для пересмотра рекомендаций в разделе, посвященном выбору антибиотиков для лечения инфекций различной локализации.

Проблема резистентности имеет важное социально-экономическое значение. Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека, в том числе внебольничных, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков,

представляет серьезную угрозу системам здравоохранения большинства стран мира. В этих условиях формирование стратегии рациональной антимикробной терапии приобретает первостепенное значение. Учитывая глобализацию антибиотикорезистентности и одинаковые тенденции ее распространения в странах с общим географическим положением, тесными социально-экономическими связями и сходными системами здравоохранения, наиболее эффективными такие мероприятия по сдерживанию антибиотикорезистентности будут при объединении специалистов из разных стран и согласованной программе действия.

На основании Резолюции 1-го Евразийского экспертного совета по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике, состоявшегося 1 октября 2015 года в г. Тбилиси, было принято основополагающие решения для сотрудничества:

1. Антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социально-экономическое значение.
2. Для разработки эффективной стратегической программы по ограничению распространения антибиотикорезистентности и рационализации применения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике необходимо объединение врачей разных специальностей из разных стран и разработка совместных мер по достижению этих целей.
3. В качестве первоочередной и определяющей дальнейшие этапы задачи целесообразно создание совместных Евразийских клинических рекомендаций по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике.
4. В качестве основы для создания Евразийских клинических рекомендаций следует использовать практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» 2014 г. с изменениями и дополнениями, которые были обсуждены на заседании Евразийского экспертного совета.

В результате совещаний экспертов 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г. была утверждена новая редакция клинических рекомендаций. В последней редакции рекомендаций был сделан ряд изменений по сравнению с предыдущей версией:

1. Для более четкого позиционирования антибиотиков принято решение в рекомендациях по лечению выделять средства 1-й, 2-й и 3-й линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деление препаратов на средства выбора и альтернативные.

2. В связи с существенным ростом устойчивости *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам и необходимостью сохранения этого класса препаратов в медицине эксперты рекомендуют позиционировать макролиды для лечения респираторных инфекций как средства 2-й, и даже 3-й линии терапии. Большинство экспертов признано целесообразным для лечения инфекций дыхательных путей ограничить перечень рекомендованных макролидов только двумя – 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромином с указанием на предпочтение джозамицина в связи с более низкой к нему устойчивостью пневмококков. Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей в связи с концепцией параллельного ущерба, так как макролиды с длительным периодом полувыведения способствуют формированию устойчивости среди респираторных патогенов и в глобальном плане ответственны за сложившуюся неблагоприятную ситуацию с этим классом антибиотиков. Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях. Кроме того, нельзя обойти вниманием наличие у азитромицина кардиотоксичности и документированным в ряде исследований повышением риска внезапной смерти у некоторых категорий пациентов, что не позволяет считать азитромицин безопасным антибиотиком.
3. Назначение антипневмококковых фторхинолонов в амбулаторной практике следует существенно ограничить как по неблагоприятному профилю безопасности этих препаратов, так и в концепции параллельного ущерба (нарушения микроэкологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск антибиотикоассоциированной суперинфекции, вызванной *S. difficile*, риск формирования устойчивости у микобактерий туберкулеза). Данная позиция совпадает с мнением экспертов Food and Drug Administration (США), призвавших ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита и неосложненных инфекций мочевыводящих путей.
4. В рекомендациях по лечению инфекций дыхательных путей выделены подгруппы пациентов, имеющих риск инфекций, вызванных полирезистентными пневмококками. Подчеркнута необходимость увеличения суточной дозы пенициллинов для преодоления устойчивости у этой категории пациентов.

5. С целью преодоления и сдерживания антибиотикорезистентности, эксперты новой редакции клинических рекомендаций подчеркивают необходимость обращать внимание пациентов на строгое соблюдение предписанного режима и длительности антибактериальной терапии. Следует помнить о необходимости использовать современные оптимальные лекарственные формы антибиотиков с гарантированной высокой и стабильной биодоступностью. В частности, лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб обладают более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью, и их назначение следует рассматривать как важный компонент в реализации мероприятий по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности.

*Президент МОО «Альянс клинических  
химиотерапевтов и микробиологов»  
Профессор С. В. Яковлев*

- 
1. *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100принт», 2014. 121 с. ([www.antimicrob.net](http://www.antimicrob.net))*
  2. *FDA approves safety labeling changes for fluoroquinolones*  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm500325.htm>  
*FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics*  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm513183.htm>
  3. *Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача 2014; №6: 4–5.*

## Введение

### Современные проблемы инфекций и антимикробной терапии в амбулаторной практике

Антимикробные средства относятся к лекарственным препаратам, эффективность которых является наиболее очевидной. Внедрение антибиотиков в медицинскую практику привело к снижению летальности при наиболее тяжелых и широко распространенных инфекционных болезнях (пневмония, менингит, эндокардит, туберкулез и др.), а также снижению заболеваемости некоторыми социально значимыми болезнями, такими как острая ревматическая лихорадка.

Первоначальные успехи применения первых антибиотиков и связанные с этим фактом оптимизм и дальнейшие перспективы разработки новых антимикробных средств позволили ученым и клиницистам в 50-е и 60-е годы XX столетия высказать мнение о победе медицины над микробами и реальном устранении инфекционных болезней как значительного фактора общественной жизни человечества. Однако вскоре ситуация осложнилась появлением устойчивых к антибиотикам стафилококков и пневмококков, а впоследствии и грамотрицательных бактерий, причем особую остроту и драматизм проблема приобрела в последние 5–10 лет, когда в лечебных учреждениях стали распространяться микроорганизмы, устойчивые ко многим, а иногда и ко всем антибиотикам. Такая ситуация позволила специалистам высказать опасение о приближении «постантибиотической эры».

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность микроорганизмов формировать устойчивость (резистентность) к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при необоснованном и избыточном применении антимикробных препаратов в качестве средств профилактики в медицине, средств самолечения широкими кругами населения, средств стимуляции роста животных и птиц в сельском хозяйстве. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности была осознана научным сообществом практически сразу же после появления первых антибиотиков, однако в течение многих лет проблема решалась за счет разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих устойчивость.

Ситуация стала меняться к худшему с середины 90-х годов прошлого столетия, когда в силу ряда экономических причин и фундаментальных биологических препятствий процесс разработки и внедрения в практиче-



скую медицину новых антимикробных препаратов замедлился, а процесс распространения резистентности ускорился за счет роста потребления этих препаратов, прежде всего, за счет их доступности. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятом Всемирной Организацией Здравоохранения в 2001 году документе «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности». В этом документе были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, а их реализацию было рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения. В следующем документе 2014 года ВОЗ призывает все заинтересованные стороны, включая лиц, формирующих политику и осуществляющих планирование в системе здравоохранения, общественность, практикующих врачей и провизоров, а также фармацевтическую промышленность, принимать конкретные ответственные меры по борьбе с нарастающей антибиотикорезистентностью [1]. Актуализируя проблему антибиотикорезистентности, эксперты ВОЗ предупреждают врачей и общество о реальности наступления «доантибиотической эры», когда инфекционные заболевания опять станут неизлечимыми. В документе предложены конкретные шаги на разных уровнях (регуляторные органы здравоохранения, руководители лечебно-профилактических учреждений, врачи стационаров и врачи амбулаторно-поликлинического звена) по сдерживанию антибиотикорезистентности и сохранению арсенала эффективных антибиотиков.

Однако в глобальном плане эти меры оказались недостаточными. Результаты различных эпидемиологических исследований документируют рост и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов как в стационарах, так и вне стационаров. Это объясняется тем, что формирование устойчивости микробов к антибиотикам является многофакторным процессом, причем многие его составляющие взаимосвязаны. Известно, что использование антибиотиков сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к росту их устойчивости к используемым антибиотикам и снижению их эффективности. Другим, гораздо более глобальным по последствиям феноменом, является формирование устойчивости не только у микробов – возбудителей инфекции, но и среди представителей сапрофитной микрофлоры, не являющихся этиологически значимыми. Этот феномен получил название «сопутствующий ущерб» (collateral damage) антибиотикотерапии. Таким образом, распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых антибиотиков и широты их антимикробного спектра.

В глобальном плане наибольшее количество антимикробных препаратов назначается врачами первичного звена, прежде всего, для лечения острых респираторных инфекций. Поэтому определяющим составляющим сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение потребления антибиотиков в амбулаторной практике и рационализация их использования. Комплекс необходимых для этого мероприятий по рационализации применения антимикробных препаратов с целью повышения их эффективности и сдерживания антибиотикорезистентности обозначается как управление антибиотикотерапией (Antibiotic Stewardship) и представлен в настоящих рекомендациях, обсуждающих стратегию и тактику применения антимикробных препаратов в медицинских организациях 1-го уровня.

Данные Практические рекомендации предназначены в помощь врачам первичного звена как общей практики, так и разных специалистов (терапевты, педиатры, пульмонологи, оториноларингологи, урологи, акушеры-гинекологи, дерматовенерологи) по рациональному применению антимикробных препаратов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Рекомендации также адресованы тем специалистам поликлиник, которые имеют возможность влиять на принятие решений по стратегическим и тактическим вопросам использования антимикробных препаратов, – главным врачам и заместителям главного врача по профилю, клиническим фармакологам.

### **Литература:**

1. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>

## **Раздел 1. Цель и задачи Практических рекомендаций**

**Целью Практических рекомендаций является:**

- Рационализация применения антимикробных лекарственных средств в амбулаторной практике.
- Сдерживание антибиотикорезистентности.

**Задачами Практических рекомендаций являются:**

- Предоставление врачам первичного звена современной информации об этиологии внебольничных инфекций и распространении в России антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей респираторных, мочеполовых и кишечных инфекций.
- Предоставление врачам разных специальностей практической информации по рациональному применению антимикробных средств для лечения наиболее распространенных форм бактериальных и вирусных инфекций у взрослых и детей.
- Предоставление врачам информации по тактике применения антимикробных средств с позиций доказательной медицины.
- Обучение вопросам рационального и безопасного применения антимикробных средств у отдельных «проблемных» категорий пациентов – беременных и кормящих женщин, детей младшего возраста, пожилых, пациентов с коморбидностью.
- Предоставление врачам информации по современным возможностям этиологической диагностики инфекций в амбулаторной практике
- Обсуждение возможности антибиотикопрофилактики и вакцинопрофилактики инфекций в амбулаторной практике.
- Предоставление организаторам здравоохранения и клиническим фармакологам рекомендаций по оптимизации применения антимикробных препаратов в амбулаторной практике и мероприятиям по сдерживанию антибиотикорезистентности.
- Обсуждение необходимых мер по информированию населения, пациентов, родителей об угрозе распространения антибиотикорезистентности, необходимости точного соблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками.

## **Раздел 2. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций в Российской Федерации**

Глобальное распространение среди возбудителей инфекционных болезней человека антимикробной резистентности (антибиотикорезистентности), происходящее на фоне сокращения разработок новых препаратов, представляет серьезную угрозу системам здравоохранения большинства стран, в том числе и России. В этих условиях формирование стратегии рациональной антибактериальной терапии приобретает первостепенное значение. Предпосылками для формирования такой стратегии должны служить доказательные данные об эффективности антибактериальных препаратов при отдельных нозологических формах инфекционных болезней, а также данные о текущем уровне резистентности среди ведущих возбудителей. Применительно к возбудителям внебольничных инфекций общепринятой практикой является оценка распространенности резистентности в пределах государства или крупного географического региона. В случае России использование в качестве ориентира для формирования стратегии антибактериальной терапии результатов многоцентровых исследований, охватывающих значительные регионы, может привести к определенным ошибкам. При всей важности результатов таких исследований, приоритет должен сохраняться за более локальными данными, вероятно, в пределах регионов, характеризующихся устойчивыми внутренними экономическими и социальными связями.

До недавнего времени в Российской Федерации единственный руководящий документ по оценке антибиотикочувствительности (Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.2. 1890 – 04) был основан на рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standard Institute – CLSI) [1].

В 2014 г. группой экспертов было инициировано внедрение в микробиологических (бактериологических) лабораториях Российской Федерации идеологии и методологии, разработанной Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [2], как наиболее научно обоснованной. Основанные на документах EUCAST клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным

препаратам» доступны на сайте Федеральной электронной медицинской библиотеки Министерства здравоохранения Российской Федерации [www.femb.ru](http://www.femb.ru), предполагается их ежегодное обновление. Более оперативные данные, касающиеся изменений в методологии и критериях оценки антибиотикочувствительности доступны на веб-сайте EUCAST – [www.eucast.org](http://www.eucast.org).

Рассмотрение деталей идеологии и методологии EUCAST выходит за рамки настоящего раздела. Однако необходимо отметить, что кроме некоторых различий в методологии проведения оценки антибиотикочувствительности между документами EUCAST и CLSI существуют и различия в величинах пограничных значений. В результате, изолят, отнесенный к категории «чувствительный» в одной системе, может быть отнесен к категории «устойчивый» в другой системе. Таким же образом, при оценке антибиотикочувствительности выборок изолятов процент чувствительных и устойчивых при использовании различных систем окажется различным.

Приведенные факты значительно осложняют анализ динамики антибиотикорезистентности при сравнении результатов, полученных в различные периоды времени с использованием различных подходов, в ряде случаев корректное сравнение вообще оказывается невозможным. В настоящее время при публикации результатов изучения антибиотикочувствительности необходимо четко указывать критерии и методологию исследований. Столь же жесткие требования необходимо соблюдать при анализе и цитировании публикаций.

## 2.1. Резистентность возбудителей инфекций дыхательных путей

К основным бактериальным возбудителям внебольничных инфекций дыхательных путей, выделение которых рассматривается как показание для назначения антибактериальной терапии, относится ограниченная группа микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*.

### 2.1.1. *S. pneumoniae*

**Бета-лактамы.** Основу терапии пневмококковых инфекций составляют бета-лактамные антибиотики. Устойчивость пневмококков к этим антибиотикам обусловлена модификацией структуры пенициллинсвязывающих белков. Особенностью оценки чувствительности пневмококков к бета-лактамам являются значительные различия между критериями

чувствительности EUCAST и CLSI (Таблица 1), а также невозможность использовать диско-диффузионный метод. Указанный метод применяют только для скрининга чувствительности к оксациллину. Согласно рекомендациям EUCAST изоляты, демонстрирующие зону задержки роста 20 мм и более вокруг диска с 1.0 мкг оксациллина, считаются чувствительными ко всем бета-лактамам (кроме цефаклора) при всех показаниях. При меньших значениях зоны задержки роста изоляты, вызвавшие менингит, считаются устойчивыми к пенициллину, при инфекциях другой локализации для оценки чувствительности к пенициллину необходимо определить МПК (методом серийных разведений или эпсилонметрическим (E-test) методом). При диаметре зоны  $\geq 8.0$  мм изоляты считают чувствительными к ампициллину, амоксициллину, пиперациллину (в комбинации с ингибиторами или без них), цефепиму, цефотаксиму, цефтаролину, цефтобипролу и цефтриаксону, однако если изолят выделен при менингите, то результат надо подтвердить определением МПК. При диаметре зоны  $< 8.0$  мм необходимо во всех случаях определить МПК.

Таблица 1. Критерии чувствительности (МПК, мкг/мл) *S. pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам

Антибиотики	Источник выделения штамма	Критерии EUCAST	Критерии CLSI
		S ≤ / R >	S ≤ / R ≥
Пенициллин	Ликвор	0.06/0.06	0.06 / 0.12
	Другие	0.06 / 2.0	2 / 8
Амоксициллин <sup>1</sup>	–	– <sup>2</sup>	2 / 8
Ампициллин <sup>1</sup>	–	0.5 / 2	–
	Ликвор	0.5 / 2	0.5 / 2
Цефотаксим, цефтриаксон	Другие	0.5 / 2	1 / 4

Примечание: 1) при лечении инфекций, вызванных изолятами с промежуточной чувствительностью избегать назначения оральных форм ампициллина и амоксициллина

2) использовать результаты, полученные при определении МПК ампициллина

Результаты методически корректных исследований по оценке антибиотикочувствительности *S. pneumoniae* в Российской Федерации приведены в таблице 2.

Наиболее широко цитируемым в России является исследование ПеГАС, в рамках которого проводили наблюдение за антибиотикорезистентностью среди *S. pneumoniae* с 1999 по 2009 гг. [3]. В публикации приводятся данные об уровне антибиотикорезистентности изолятов пневмококков, выделенных в течение трех временных периодов: с 1999 по 2003 гг., с 2004

по 2005 гг. и с 2006 по 2009 гг. В каждый из указанных периодов в исследование было включено 791, 913 и 715 изолятов *S. pneumoniae*, полученных от пациентов всех возрастных групп из 27, 20 и 14 центров соответственно. Наиболее очевидными достоинствами исследования являются его длительность и высокий методический уровень микробиологических исследований. В работе приведены данные о географической локализации центров, участвующих в исследовании, но не указано, сколько изолятов было выделено в каждом из центров, что затрудняет возможность применения полученных данных для обоснования эмпирической терапии пневмококковых инфекций в отдельных географических регионах. Согласно расчетам, проведенным на основании данных, представленных в работе, в последний из временных периодов (с 2006 по 2009 гг.) в каждом из участвующих центров в исследование ежегодно было включено, в среднем, по 13 изолятов.

К сожалению, из-за неточностей и противоречий, допущенных в публикации при оценке полученных результатов, возникают определенные трудности. В разделе «Материалы и методы» авторы указывают, что для интерпретации были использованы критерии CLSI, однако в соответствующей таблице приведены критерии, предлагаемые CLSI для изолятов, полученных из ликвора, несмотря на то, что в исследование включены преимущественно респираторные изоляты, требующие иной интерпретации. Анализ фактических данных, представленных в работе, и дополнительные расчеты позволяют заключить, что к «нечувствительным» по EUCAST (промежуточным + устойчивым) относятся 11.2% изолятов, а к нечувствительным по CLSI – 1.4%. В работе отмечена низкая частота выделения изолятов.

**Таблица 2. Результаты исследований по оценке чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам в Российской Федерации (% нечувствительных изолятов = промежуточные + устойчивые)**

Публикация	Пенициллин П+У		Амоксициллин П+У	Цефотаксим П+У	
	EUCAST	CLSI	CLSI	EUCAST	CLSI
	> 0.06 мг/л	> 2.0 мг/л	> 2.0 мг/л	>0.5 мг/л	> 1.0 мг/л
Регионы РФ, 2006–2009 <sup>3*</sup>	11.2%	1.4%	0.4%	–	1.0%
Москва, Ярославль, 2007 <sup>4</sup>	24.0%	5.0%	2.5%	6.5%	2.0%
Москва, 2009–2013 <sup>5</sup>	29.0%	–	–	–	–
Регионы РФ, 2008–2012 <sup>6</sup>	19.8%	1.0%	2.3%	6.6%**	1.7%**
Санкт-Петербург, 2010–2013 <sup>7</sup>	44.9%	9.6%	4.8%	10.0%	3.2%

\* См. в тексте анализ данных, приведенных в публикации.

\*\* В работе оценивалась чувствительность к цефтриаксону

нечувствительных к амоксициллину и цефотаксиму по CLSI: 0.4% и 1.0% соответственно. В работе также приведены данные об уровне чувствительности пневмококков к цефиксиму и цефтибутену, однако ни CLSI, ни EUCAST не рассматривают эти препараты как антипневмококковые и не предлагают критериев чувствительности. Используемые авторами критерии чувствительности предлагаются CLSI для оценки чувствительности представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

В 2010 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования, проводившегося в Москве, Ярославле, Санкт-Петербурге, Томске и Иркутске [4]. В рамках этого исследования наблюдение за устойчивостью пневмококков в Москве и Ярославле проводили с 1998 по 2007 гг., результаты для этих городов анализировали совместно, в данном регионе было получено наибольшее количество изолятов. В других городах количество изолятов было существенно меньшим в связи с чем их анализ в настоящий обзор не включали. В публикации не представлены данные о количестве центров, участвовавших в работе в каждом городе, в исследование были включены изоляты от пациентов всех возрастных групп. Как следует из таблицы частота выделения изолятов со сниженной чувствительностью ко всем изученным бета-лактамам к концу периода наблюдения была существенно выше, чем в предыдущем исследовании.

В опубликованной в 2014 г. работе, посвященной в основном серотиповому составу пневмококков, приведены данные о чувствительности к пенициллину 835 изолятов (относящихся к 45 серотипам), выделенных в 5 стационарах Москвы, преимущественно (71%) из носоглотки у детей в возрасте до 6 лет [5]. При проведении скрининга дисками с оксациллином, у 29% изолятов было выявлено снижение чувствительности. Часть (n=189) была с изучена с помощью E-теста. Снижение чувствительности подтверждено у 176; из них у 18, МПК пенициллина была  $\geq 2.0$  мг/л. Эти данные сложно интерпретировать, поскольку изоляты с МПК = 2.0 мг/л по критериям CLSI относятся к категории чувствительных. Данных о чувствительности пневмококков к другим бета-лактамам в работе не приведено.

По данным многоцентрового исследования изолятов, полученных в 2008 – 2012 гг., в 36 городах России (детали географии не приведены) частота снижения чувствительности к пенициллину составила 19.8%. Частота снижения чувствительности к амоксициллину и цефтриаксону была близка к этому показателю из более ранней работы [4]. В приведенной работе кроме известных антибиотиков была оценена антипневмококковая активность нового цефалоспоринона – цефтаролина. По уровню активности и частоте устой-



чивости цефтаролин превосходил базовый цефалоспориин – цефтриаксон.

Среди 250 изолятов пневмококков, выделенных в период с 2010 по 2013 гг. в трех стационарах Санкт-Петербурга у детей с ОСО, ВП и у здоровых носителей [7] процент нечувствительности к пенициллину как по критериям EUCAST, так и CLSI, оказался существенно выше, чем в ранее цитируемых работах, составив, соответственно, 44,9% и 9,6%. Устойчивость к амоксициллину продемонстрировали 4,8% изолятов, к цефотаксиму – 10,0% и 3,2% по критериям EUCAST и CLSI соответственно. При ОСО и у носителей нечувствительные изоляты выделяли приблизительно с одинаковой частотой, при ВП – несколько чаще.

При сопоставлении результатов анализируемых исследований необходимо отметить, что различия в их дизайне затрудняли сравнение результатов, но обеспечивали охват больших категорий пациентов. Наиболее тревожной тенденцией является выявленный в последних работах выраженный рост устойчивости к бета-лактамам пневмококков, выделенных от детей в Москве и Санкт-Петербурге. В настоящее время не ясно насколько эти данные могут быть экстраполированы на другие регионы и другие возрастные группы. Одной из причин выявленной тенденции может быть более высокий, по сравнению с другими городами России, уровень потребления антибиотиков, однако подтверждения этому предположению нет.

Независимо от причины, рост устойчивости *S. pneumoniae* к бета-лактамам вызывает необходимость пересматривать дозировки, используемые для лечения респираторных инфекций, прежде всего ОСО и ВП, вызванных штаммами пневмококка со сниженной чувствительностью к амоксициллину. Фармакокинетические и фармакодинамические расчеты показывают, что для лечения инфекций, вызванных пневмококками со сниженной чувствительностью к амоксициллину, суточная доза этого антибиотика должна быть увеличена для взрослых до 3,0–4,0 г. [8], а у детей до 90 мг/кг [9].

Оценивая роль бета-лактамов в лечении пневмококковых инфекций, необходимо отметить, что в этой группе антибиотиков некоторые препараты лишены значимой антипневмококковой активности, оценка чувствительности пневмококков к ним нецелесообразна. В соответствии с рекомендациями EUCAST, при запросе со стороны клиницистов бактериологическая лаборатория может сообщать об устойчивости, не проводя исследований. К таким препаратам относят пенициллиназостабильные пенициллины (оксациллин), а также ряд оральных и парентеральных цефалоспоринов: цефалексин, цефазолин, цефадроксил, цефтибутен и цефтазидим [9].

**Макролиды.** Роль макролидов в лечении респираторных инфекций

можно оценить как препараты «второй линии». Устойчивость пневмококков к этим антибиотикам опосредуется двумя основными механизмами: метилированием участка связывания 50S субъединицы рибосомы (ферменты метилазы, кодируются *erm*-генами) и активным выведением (эффлюксные помпы, кодируемые *mef*-генами). В проявлении резистентности к макролидам существуют определенные закономерности. Метилирование участка связывания рибосом приводит к значительному повышению МПК (>16.0 мкг/мл) всех макролидных антибиотиков, а активному выведению подвергаются только 14- и 15-членные макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин и азитромицин). Таким образом, на практике распространены следующие фенотипы пневмококков: чувствительные ко всем макролидам; устойчивые ко всем макролидам и линкозамидам (MLS<sub>B</sub>-фенотип); устойчивые к 14- и 15-членным макролидам, но чувствительные к 16-членным и линкозамидам (M-фенотип). MLS<sub>B</sub>-фенотип проявляется в двух вариантах: конститутивном (сMLS<sub>B</sub>); и индуцибельном (iMLS<sub>B</sub>). Пневмококки с индуцибельным фенотипом могут демонстрировать невысокий уровень резистентности к 16-членным макролидам и линкозамидам, что делает их похожими на изоляты с M-фенотипом и вызывает необходимость в дифференцировке. При лечении инфекций, вызванных изолятами с M-фенотипом применение 16-членных макролидов и линкозамидов оправдано, а при iMLS<sub>B</sub>-фенотипе связано с повышенным риском неудачи. Для исчерпывающей оценки чувствительности пневмококков к макролидам достаточно исследовать чувствительность к двум препаратам: одному представителю 14- и 15-членных макролидов (например, к эритромицину) и одному представителю группы 16-членных макролидов и линкозамидов (например, к клиндамицину). Для дифференцировки сMLS<sub>B</sub>- и iMLS<sub>B</sub>-фенотипов применяют тест D-зоны. Наиболее точные результаты удается получить при молекулярной детекции *erm*- и *mef*-генов.

Результаты исследований по оценке чувствительности к основным представителям указанных групп антибиотиков (эритромицину и клиндамицину) представлены в таблице 3. Как и в случае с бета-лактамами, уже в период с 2004 по 2007 гг. уровень устойчивости к макролидам (прежде всего, к 14-ти 15-ти членным) в Москве был почти в 2 раза выше, чем среднем по России. Наиболее существенные изменения в уровне устойчивости к макролидам произошли в последние годы, в Москве уровень устойчивости достиг 26%, а в Санкт-Петербурге 31%. Более чем двукратное увеличение частоты устойчивости к макролидам отмечено в сравнимых по дизайну исследованиях выполненных в 2006–2009 гг. [3] и 2008–2012 гг. [6].

Определенный интерес представляет выявление в Москве высокой частоты пневмококков (до 30%), несущих одновременно две детерминанты устойчивости к макролидам: гена *erm(B)* и различных вариантов *mef*-гена [5, 10]. В Санкт-Петербурге и других регионах России метилирование и эффлюкс имеют приблизительно равное значение.

Таблица 3. Результаты исследований по оценке чувствительности *S. pneumoniae* к макролидам в Российской Федерации (% нечувствительных изолятов)

Публикация	14-и 15-членные макролиды	16-членные макролиды, клиндамицин
Регионы РФ, 2006–2009 <sup>3</sup>	6.4	4.3
Москва, 2004–2007 <sup>11</sup>	11.4	8.9
Москва, 2009–2013 <sup>5</sup>	26.0	20.0
Регионы РФ, 2008–2012 <sup>6</sup>	15.5	9.0
Санкт-Петербург, 2010–2013 <sup>7</sup>	31.2	14.8

Практическое значение выявленных фактов крайне велико, следует признать, что эмпирическое назначение макролидов для лечения пневмококковых инфекций сопряжено с неоправданно высоким риском неудачи лечения, особенно при тяжелом течении.

**Распространение устойчивости к фторхинолонам и другим антибиотикам.** Респираторные фторхинолоны до настоящего времени сохраняют высокий уровень антипневмококковой активности. Устойчивости к левофлоксацину и моксифлоксацину не было выявлено ни в более ранних [3], ни в более поздних исследованиях [7]. Однако, необходимо отметить, что в соответствии с рекомендациями по терапии респираторных инфекций, респираторные фторхинолоны являются препаратами второго выбора. Необходимо также отметить, что предлагаемые EUCAST критерии чувствительности к левофлоксацину предполагает его использование в дозе 500 мг × 2 раза в сутки. Уровень устойчивости к ко-тримоксазолу и тетрациклину во всех исследованиях был высоким, хотя и варьировал в значительных пределах: 16.6–57% и 21.5–33.2% соответственно, что практически исключает их использование для лечения респираторных инфекций.

### 2.1.2. *H. influenzae*

По сравнению с пневмококками, спектр природной чувствительности гемофильной палочки несколько уже. Микроорганизм мало чувствителен к пенициллину, из бета-лактамов наибольшей активностью характеризуются аминопенициллины, защищенные аминопенициллины, цефалоспо-

рины II–III поколений. Именно эти препараты составляют основу терапии, как легких, так и тяжелых инфекций, вызываемых *H. influenzae*. Устойчивость этих бактерий к бета-лактамам связана либо с продукцией бета-лактамаз, либо с модификацией пенициллинсвязывающих белков.

В период с 2002 по 2004 г. частота продукции *H. influenzae* бета-лактамаз в Москве колебалась в пределах 3.2–4.9%. Выявляли единичные изоляты устойчивые к ампициллину, но не продуцирующие бета-лактамазы. Штаммов, устойчивых к цефтриаксону, выявлено не было. Частота устойчивости к тетрациклину и ко-тримоксазолу среди *H. influenzae* колебалась в пределах 8–10% и 30–40% соответственно. Ципрофлоксацин, офлоксацин и моксифлоксацин обладают сходной активностью в отношении *H. influenzae*, устойчивости к этим препаратам в Российской Федерации не зарегистрировано [12]. В 2006 г. в Москве, по неопубликованным данным, наблюдали рост частоты устойчивости к ампициллину до 10.7% в основном за счет продукции бета-лактамаз. По результатам многоцентрового исследования, опубликованным в 2014 г. [13], в среднем по России частота устойчивости к ампициллину находилась на уровне 3%, уровень устойчивости к другим антибиотикам был приблизительно таким же, как и в предыдущей работе. В течение 2011–2012 гг. в Санкт-Петербурге выявляли лишь единичные изоляты *H. influenzae*, продуцирующие бета-лактамазы, однако в 2015 г. частота продукции бета-лактамаз возросла до 10–15% (собственные неопубликованные данные). Сходные данные о частоте устойчивости к ампициллину (11.8%) получены и в многоцентровом исследовании, в период с 2008 по 2012 г. [6]. Эти факты еще раз подчеркивают необходимость локального наблюдения за уровнем резистентности клинически значимых патогенов.

Интерпретация результатов оценки чувствительности *H. influenzae* к макролидам является спорным моментом. МПК всех макролидов в отношении этого микроорганизма существенно выше, чем в отношении грамположительных бактерий. Этот факт объясняется наличием у *H. influenzae* конститутивно функционирующей системы активного выведения макролидов [14]. Фармакодинамические расчеты свидетельствуют, что концентрации макролидных антибиотиков, создающиеся в очаге инфекции, недостаточны для эрадикации *H. influenzae* [15]. Приведенные факты в достаточной степени подтверждают точку зрения EUCAST о слабой корреляции между МПК макролидов в отношении *H. influenzae* и исходом лечения и позволяют отнести микроорганизм к категории промежуточной чувствительности к макролидам. Следует признать, что макролиды не являются адекватными антибиотиками для лечения инфекций, вызванных *H. influenzae*.

### 2.1.3. *M. catarrhalis*

Микроорганизм является относительно редким, мало вирулентным респираторным патогеном и характеризуется высокой природной чувствительностью к большинству антибактериальных препаратов. К особенностям *M. catarrhalis* относится наблюдаемая повсеместно высокая частота продукции бета-лактамаз, разрушающих природные и полусинтетические пенициллины, но чувствительных к действию ингибиторов. В России частота продукции бета-лактамаз колеблется в пределах 90–98% [16]. Частота устойчивости к антибактериальным препаратам других групп (фторхинолонам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу) отсутствует или минимальна.

### 2.1.4. *S. pyogenes*

*S. pyogenes* (бета-гемолитические стрептококки группы А – БГСА) высоко чувствительны ко многим антибактериальным препаратам, при этом устойчивости к бета-лактамам, являющимся средствами выбора при лечении стрептококковых инфекций, в мире до сих пор не зарегистрировано, несмотря на почти 70-летний период применения пенициллина, что является уникальным фактом среди возбудителей болезней человека.

Определенной проблемой является устойчивость к макролидным антибиотикам, рассматривающимся в качестве средств, альтернативных бета-лактамам. Механизмы устойчивости *S. pyogenes* к макролидам во многом сходны с таковым у пневмококков, устойчивость может обуславливаться двумя основными механизмами: метилированием рибосомальной РНК и активным выведением антибиотиков. Как и среди пневмококков, среди *S. pyogenes* наблюдают три фенотипа устойчивости к макролидам (M, iMLSB, и cMLSB). В качестве маркерных антибиотиков при оценке чувствительности достаточно использовать эритромицин и клиндамицин. При этом следует отметить, что для лечения нетяжелых инфекций кожи и мягких тканей, вызванных стрептококками с индуцибельной резистентностью, EUCAST допускает использование коротких курсов клиндамицина и признает, что развитие конститутивной резистентности маловероятно. Клиническое значение индуцибельной устойчивости при лечении тяжелых стрептококковых инфекций не установлено [2].

По данным многоцентрового исследования, в период с 1999 по 2009 гг. в различных регионах России (преимущественно в центральном и Уральском) наблюдали снижение уровня резистентности *S. pyogenes* к эритромицину от 5.6% до 0.6%, уровень устойчивости к клиндамицину был ниже 1.0% [17]. Однако в другом исследовании, проведенном в Москве, Ярослав-

ле, в Томске и Иркутске в 2004–2006 гг. частота устойчивости к эритромицину оказалась выше и составила в указанных городах соответственно 7.7%, 8.3%, 15.6% и 28.2%. Подавляющее большинство изолятов (до 90%) демонстрировали M-фенотип (сохраняли чувствительность к клиндамицину) [11]. Еще в одном исследовании в Москве в период с 2011 по 2015 гг. отмечен рост устойчивости к эритромицину с 4.9% до 17.5%, а клиндамицину от 2.4% до 9.2%, у 70% макролидустойчивых изолятов были обнаружены *erm* гены либо в качестве единственной детерминанты устойчивости, либо в комбинации с *mef*-генами [18]. По суммарным данным многоцентрового исследования, опубликованным в 2015 г. частота устойчивости к эритромицину составила 7.1%, а к клиндамицину – 0.6% [6].

Суммируя представленные данные, следует признать, что уровень резистентности *S. pyogenes* к макролидам между отдельными регионами может существенно различаться, что в очередной раз подчеркивает важность локальных данных. Очевидна также тенденция к росту частоты резистентности к макролидам, что требует большей ответственности при назначении этих антибиотиков в качестве альтернативных средств при лечении стрептококковых инфекций.

Как и в других регионах, в России наблюдали высокую частоту устойчивости *S. pyogenes* к тетрациклину, этот показатель колебался в пределах 35–50%, что исключает возможность применения всей группы тетрациклинов для лечения стрептококковых инфекций, уровень устойчивости к ко-тримоксазолу и хлорамфениколу невысок (менее 10%). Иногда для лечения инфекций, вызванных пиогенными стрептококками, могут применяться фторхинолоны, устойчивость к левофлоксацину или моксифлоксацину выявляется крайне редко.

## **2.2. Резистентность возбудителей инфекций мочевыводящих путей (МВП).**

Ведущим патогенном внебольничных инфекций МВП считается *Escherichia coli*, на долю которой приходится 70–90% случаев острого цистита и пиелонефрита. Опубликованы результаты наблюдения за распространением резистентности среди возбудителей инфекций МВП в течение 2004–2005 гг. в Москве [19], а также результаты исследований УТИАР-I и УТИАР-II, проводившихся в четырех городах России [20]. Во всех работах были получены принципиально сходные результаты, но в то же время выявлены и некоторые количественные различия.

Частота устойчивости *E. coli* к налидиксовой кислоте варьировала от 8.9% до 22.2%, между ципрофлоксацином и левофлоксацином была отмечена полная перекрестная резистентность, ее частота варьировала от 4.8% до 16%. К ампициллину были устойчивы 33.9–40.6% штаммов, к защищенным пенициллинам – 12.1–25.9%, к цефуроксиму – 0.8–6.8%, устойчивость к цефалоспорином III поколения проявляли 0–3.1% штаммов. К нитрофурантоину устойчивость колебалась от 1.2% до 11.6%. Наибольший уровень устойчивости был отмечен к ко-тримоксазолу: от 19.4% до 31%. Среди более редких грамотрицательных возбудителей инфекций МВП (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., и других) частота устойчивости ко всем антибактериальным препаратам была на 5–7% выше.

Тенденции, выявленные в начале 2000-х годов, полностью подтвердились в ходе многоцентрового исследования «Дармис» [21]. Сохраняется тенденция к росту устойчивости к фторхинолонам и аминопенициллинам. В отношении ведущего возбудителя внебольничных инфекций МВП – *E. coli* наибольшую активность проявляли фосфомицин, нитрофураны и цефалоспорины III-го поколения (цефиксим, цефтибутен). При этом доля БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* составила 2,3% при неосложненных ИМП, что свидетельствует о возможности применения цефалоспоринов (цефиксим) в амбулаторной практике при известной чувствительности микроорганизмов к ним. Данные о невысоком распространении БЛРС-продуцентов среди возбудителей внебольничных ИМП подтверждаются в исследовании 2009 г., проведенном в регионах ЦФО РФ, в котором не было выделено ни одного устойчивого к цефалоспорином III уропатогена, при этом МПК<sub>90</sub> была низкой и для цефиксима составила 0,125 мг/л [22].

Рост устойчивости возбудителей МВП к фторхинолонам следует признать важнейшей негативной тенденцией последних лет, указанный факт послужил основой для исключения фторхинолонов из рекомендаций по эмпирической терапии МВП [23].

### **2.3. Резистентность возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП)**

Среди возбудителей ИППП проблемы формирования и распространения антибиотикорезистентности касаются, в основном, *Neisseria gonorrhoeae*. Современный уровень распространения устойчивости среди гонококков в России следует считать близким к критическому. Начиная с 2004 г. в стране функционирует эффективная система наблюдения за рас-

пространением устойчивости среди этих бактерий, по данным за 2006 г 74,8% штаммов гонококков были устойчивы к пенициллину, 74,5% – к тетрациклину, 51,5% – к фторхинолонам [24]. На этом фоне колебания в частоте распространения устойчивости между отдельными географическими регионами в 10–20% не имеют существенного значения. В ходе наблюдения в последующие годы была выявлена тенденция к росту устойчивости к спектиномицину (до 8.3%) и азитромицину (до 5.2–10.7%) [25].

Крайне неблагоприятной тенденцией следует признать появление изолятов *N. gonorrhoeae* с повышенными значениями МПК цефтриаксона (0.25 мкг/мл). Насколько быстро будет распространяться устойчивость к цефтриаксону в настоящее время сложно предсказать, однако, если это произойдет, возможности этиотропной терапии гонореи будут крайне ограничены. До настоящего времени отсутствуют данные о распространении среди гонококков устойчивости к цефиксиму. В других географических регионах выделены штаммы с устойчивостью к цефалоспорином третьего поколения.

## 2.4. Резистентность возбудителей кишечных инфекций

На территории России, как и во всем мире, среди ведущих возбудителей кишечных инфекций – сальмонелл и шигелл наблюдают значительные межвидовые различия в частоте распространения резистентности. Так, если наиболее распространенные *Salmonella enteritidis* сохраняют высокую чувствительность (более 85%) к основным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения кишечных инфекций (ампициллину, тетрациклину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу и цефотаксиму), то для *Salmonella typhimurium* характерна крайне высокая частота устойчивости (более 50%) ко всем перечисленным препаратам. Следует отметить, что эти результаты получены в Центральном, Западном и Северо-Западном регионах России (собственные неопубликованные данные) и экстраполировать их на другие регионы можно лишь с большой осторожностью. Среди большинства сальмонелл (в том числе и среди *S. typhi*) отмечаются признаки снижения чувствительности к фторхинолонам – наиболее эффективным препаратам при лечении кишечных инфекций.

Среди шигелл несколько большая частота устойчивости к ампициллину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу и тетрациклину характерна для *S. flexneri*, в сравнении с *S. zonnei*, но даже среди *S. zonnei* этот показатель для всех перечисленных препаратов превышает 50%. Устойчивость к фторхино-



лонам и цефалоспорином III поколения среди шигелл остается редкостью.

К сожалению, в Российской Федерации практически отсутствуют данные о распространении резистентности среди таких важных возбудителей кишечных инфекций, как *Campylobacter* spp.

### Литература:

1. CLSI. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2014.
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>. 2015.
3. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И., Иванчик Н. В. «ПеГАС» Гип: Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010, 12: 1–13.
4. Савинова Т. А., Сидоренко С. В., Буданов С. В., Грудина С. А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. Антибиотики и химиотерапия 2010, 55: 12–20.
5. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., Lazareva A., Katosova L., Ivanenko A., Kulichenko T., Namazova-Baranova L., Baranov A. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. Int J Infect Dis 2014, 20: 58–62.
6. Козлов Р. С., Сухорукова М. В., Сидоренко С. В., Эйдельштейн М. В., Склеенова Е. Ю., Иванчик Н. В., Микотина А. В., Гостев В. В., Лазарева И. В., Калиногорская О. С., et al. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2015, 17: 217–226.
7. Калиногорская О. С., Беланов С. С., Волкова М. О., Гостев В. В., Сидоренко С. В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae* выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. Антибиотики и химиотерапия 2015, 60: 10–18.
8. Jacobs M. R. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant *S. pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2004, 10 Suppl 2:18–27.
9. Fallon R. M., Kuti J. L., Doern G. V., Giroto J. E., Nicolau D. P. Pharmacodynamic Target Attainment of Oral beta-Lactams for the Empiric Treatment of Acute Otitis Media in Children. Paediatr Drugs 2008, 10: 329–335.
10. Reinert R. R., Filimonova O. Y., Al-Lahham A., Grudinina S. A., Ilina E. N., Weigel L. M., Sidorenko S. V. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. Antimicrob Agents Chemother 2008, 52: 2260–2262.
11. Сидоренко С. В., Грудина С. А., Филимонова О. Ю., Столярова Л. Г. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия 2008, 17: 1–5.
12. Филимонова О. Ю., Грудина С. А., Сидоренко С. В. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 г. Антибиотики и химиотерапия 2004, 49: 14–21.
13. Сивая О. В., Козлов Р. С., Кречикова О. И., Иванчик Н. В., Катосова Л. К. Антибиотико-

- резистентность *Haemophilus Influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2014, 16: 57–69.
14. Tristram S., Jacobs M. R., Appelbaum P. C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev* 2007, 20: 368–389.
  15. Jacobs M. R.: How can we predict bacterial eradication? *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2003, 7 Suppl 1: S13–20.
  16. Волков И. К., Катосова Л. К., Щербакова Т. Ш., Клюкина Д. З.: *Moraxella catarrhalis* при хронических и рецидивирующих инфекциях дыхательных путей у детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2004, 49: 43–47.
  17. Азовскова О. В., Иванчик Н. В., Дехнич А. В., Кречикова О. И., Козлов Р. С., Агапова Е. Д., Розанова С. М., Гуцуцидзе Е. Н., Гудкова Л. В., Ильина В. Н. et al. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2012, 4: 309–321.
  18. Катосова Л. К., Лазарева А. В., Хохлова Т. А., Пономаренко О. А., Алябьева Н. М. Распространение и механизмы устойчивости к макролидам *Streptococcus pyogenes*, выделенных у детей. *Антибиотики и химиотерапия* 2016, в печати.
  19. Сидоренко С. В., Иванов Д. В.: Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. 2005; 3–10. *Антибиотики и химиотерапия* 2005, 50: 3–10.
  20. Рафальский В. В., Страчунский Л. С., Кречикова О. И., Эйдельштейн И. А., Ахметова Л. И., Бабкин П. А., Гуцуцидзе Е. Н., Ильина В. Н., Коган М. И., Копылов В. В. et al. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II. *Урология* 2004: 13–17.
  21. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В., Эйдельштейн М. В., Шевелев А. Н., Гринев А. В., Перепанова Т. С., Козлов Р. С., «ДАРМИС» Иг: Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2012, 14: 280–302.
  22. Рафальский В. В., Довзань Е. В., Деревицкий А. В. Цефиксим: клиническая фармакология и место в терапии инфекций урогенитального тракта. *Журнал*, 2011; Номер: 2 Страницы: 63–66.
  23. Grabe M. et al. *European Association of Urology. EAU Guidelines Urological Infections* 2015 v2 2015.
  24. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A., Sidorenko S., Pripitnevich T., Vachmina T., Al-Khafaji N., Polevshikova S., Solomka V., Domeika M., Unemo M. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005–2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex Transm Infect* 2008, 84:285–289.
  25. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A., Sidorenko S., Lesnaya I., Polevshikova S., Solomka V., Bukanov N., Domeika M., Unemo M. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) – national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005–2008. *Euro Surveill* 2010, 15.

## **Раздел 3. Принципы рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике**

Последнее десятилетие ознаменовалось широким распространением в популяции антибиотикорезистентных штаммов наиболее актуальных возбудителей внебольничных инфекций, прежде всего, дыхательных путей (пневмококк) и мочеполовых органов (кишечная палочка, гонококк), что требует, с одной стороны, реализации неотложных мероприятий по сдерживанию распространения резистентности, и с другой стороны, коррекции существующих рекомендаций по лечению этих инфекций в плане выбора антибиотика и его дозирования. Рекомендации по терапии обсуждаются в разделах 6–8 и 9 настоящих Практических рекомендаций.

В связи с наличием указанных проблем, актуальным в настоящее время является соблюдение базовых принципов рационального применения антимикробных препаратов в амбулаторной практике, которые сформулированы в следующих положениях.

### **10 принципов рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике**

1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: документированная или предполагаемая бактериальная инфекция (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики).
2. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика и подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.
3. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.
4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью.
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.

6. Первичную оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 часа после начала лечения.
7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками.
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения антимикробного препарата (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения).
9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций.
10. Использовать в качестве руководства Практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине.

## **Раздел 4. Стратегические вопросы уменьшения использования антимикробных средств в амбулаторной практике**

Установлено, что большая часть назначения антимикробных препаратов приходится на амбулаторную практику. Среди показаний для назначения антибиотиков лидируют респираторные инфекции, на которые приходится более половины выписываемых антибиотиков, а также острый и рецидивирующий цистит, на которые приходится 10–15% назначаемых препаратов.

Острые инфекции дыхательных путей являются самыми частыми заболеваниями в амбулаторной практике, с которыми встречаются не только терапевты и педиатры, но и отоларингологи, пульмонологи. В подавляющем большинстве случаев этих инфекций врачи назначают антибиотики. Около 75% назначений антибиотиков в медицинской практике приходится на острые респираторные инфекции [1, 2]. При этом не все острые инфекции дыхательных путей имеют бактериальную этиологию. Часть инфекций (в педиатрической практике большая часть) вызываются вирусами, на которые антибиотики не действуют. По данным различных фармакоэпи-

демиологических исследований в 20–50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков признано неоправданным [2–4].

Следует отметить причины избыточного назначения и применения антибиотиков при острых респираторных инфекциях:

- Недостаточное обучение в медицинских ВУЗах вопросам рационального применения антибиотиков и проблеме антибиотикорезистентности;
- Недостаточная осведомленность врачей об этиологии респираторных инфекций;
- Переоценка эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей, имеющих склонность к спонтанному разрешению;
- Настойчивость пациентов или родителей – более 90% при визите к врачу ожидают назначения антибиотика;
- Недооценка нежелательных лекарственных реакций при применении антибиотиков;
- Роль аптечных работников, способствующих приобретению пациентами антибиотиков;
- Безрецептурный отпуск антимикробных препаратов в аптеке;
- Взаимодействие врачей с фармацевтическими компаниями;
- Недостаточное информирование населения об опасностях самолечения антибиотиками и отсутствие вовлечения общества в проблему распространения антибиотикорезистентности.

Переоценка практическими врачами эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей и бронхите объясняется высокой частотой спонтанного выздоровления пациентов при этих инфекциях и ошибочным мнением врачей, что антибиотики предотвращают развитие бактериальной суперинфекции при вирусных заболеваниях [2, 3, 5].

Степень необоснованного назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях различна. Назначение антибиотиков при простуде или ОРВИ, остром ларингите, трахеите, бронхите, рините, фарингите почти всегда не оправдано, так как в большинстве случаев это – вирусные инфекции. В то же время назначение антибиотиков при остром синусите и тонзиллите в ряде случаев оправдано, однако должно быть серьезно обосновано.

Можно выделить потенциальную пользу и вред назначения системных антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей, характеризующихся высоким уровнем спонтанного выздоровления.

Потенциальная польза	Потенциальный вред
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможное предотвращение осложнений заболевания</li> <li>• Потенциальная эффективность у ряда пациентов</li> <li>• Более быстрое исчезновение симптомов и сроков выздоровления в ряде случаев</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллергические реакции и другие осложнения, в том числе тяжелые и жизнеопасные</li> <li>• Нарушение микробиоценоза</li> <li>• Селекция и распространение резистентных штаммов бактерий, как у конкретных пациентов, так и в популяции</li> <li>• Необоснованное увеличение стоимости лечения</li> </ul>

Ряд плацебо-контролируемых исследований у взрослых пациентов и детей с острыми инфекциями верхних дыхательных путей не выявили существенных преимуществ антибиотиков, как в частоте выздоровления, так и в сроках исчезновения симптомов заболевания [2, 6–8]. Доказано, что антибиотики при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей не предотвращают бактериальные осложнения, такие как пневмония или острый средний отит. Некоторые серьезные осложнения острого риносинусита, такие как менингит и абсцесс мозга очень редки и в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие эффективность антибиотиков в профилактике развития этих осложнений [7, 9].

Если польза от применения системных антибиотиков при многих острых респираторных инфекциях кажется сомнительной, то потенциальный вред неоправданной антибиотикотерапии сложно переоценить. Побочные эффекты на фоне применения антибиотиков наблюдаются не редко, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

Некоторые побочные эффекты относятся к жизнеугрожающим – в частности, удлинение интервала QT, наблюдаемое при применении некоторых макролидов (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) и фторхинолонов (спарфлоксацин, грепафлоксацин) [10]. Так, в большом когортном исследовании выявлено, что на фоне стандартного 5-дневного курса азитромицина риск острой сердечно-сосудистой смерти пациентов увеличивается в 2,88 раза (95% доверительный интервал, 1,79–4,63,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, не принимавшими антибиотики, и в 2,49 раза (95% доверительный интервал, 1,38–4,50,  $p = 0,002$ ) по сравнению с пациентами, получавшими амоксициллин [11].

Аллергические реакции при применении пенициллинов наблюдаются примерно в 5% случаев. Применение фторхинолонов сопряжено с риском хондро- и артроксичности, но наиболее опасным является гепатотоксический эффект этих антибиотиков. Описаны случаи тяжелого поражения печени, вплоть до летальных, на фоне тровафлоксацина, ципрофлоксацина, моксифлоксацина [12]. Некоторые аллергические реакции наблюдаются редко, но потенциально фатальны – например, синдром Стивенса-Джонсона (Stevens-Johnson) на фоне применения ко-тримоксазола.

В последние годы стала особо актуальной проблема антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита, вызванных токсинопродуцирующими штаммами *Clostridium difficile*. Эта суперинфекция характеризуется тяжелым течением и сопровождается высоким риском фатальных осложнений. Данное состояние может возникнуть во время или после лечения практически любым антибактериальным препаратом, но риск существенно выше при применении фторхинолонов и линкозамидов.

Наконец, избыточное применение антибиотиков способствует возникновению резистентных штаммов микроорганизмов, в частности, наиболее значимых респираторных патогенов – *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* [2, 13–14]. Более подробно нежелательные реакции при применении антибиотиков описаны в разделе 12.

В ряде эпидемиологических исследований показана прямая зависимость между увеличением потребления антибиотиков и ростом в популяции частоты антибиотикорезистентных штаммов респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и уропатогенной *E. coli* [15–18].

В то же время ограничительная политика использования антибиотиков способствует уменьшению частоты антибиотикорезистентных штаммов респираторных патогенов. В Японии в 70–80-х годах наблюдали выраженное снижение частоты резистентных к эритромицину штаммов *S. pyogenes* с 61,8 до 1–3% после сокращения потребления макролидов со 170 до 65–85 т ежегодно [19]. В Финляндии снижение частоты использования макролидов на 50% привело к снижению резистентности *S. pyogenes* к эритромицину в 2 раза [20].

Учитывая вышесказанное, первоочередной задачей для реализации сдерживания антибиотикорезистентности является ограничение использования антимикробных препаратов в целом и изменение структуры их назначения в частности, с приоритетом на назначение антибиотиков, в меньшей степени способствующих селекции резистентных микроорганизмов.

### Меры, направленные на уменьшение использования антимикробных препаратов в амбулаторной практике

1. Проведение образовательных программ для врачей общей практики по диагностике, этиологии и естественному течению инфекционных заболеваний, современным тенденциям распространения антибиотикорезистентности, безопасности антибиотиков и тактике симптоматической и патогенетической терапии респираторных инфекций.
2. Рекомендации по исключению назначения антибиотиков при вирусных инфекциях дыхательных путей и отсроченному назначению антибиотиков при легких бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей.
3. Рекомендации по ограничению назначения антибиотиков широкого спектра без обоснованных показаний, ограничению длительности терапии и исключению необоснованных комбинаций антимикробных препаратов.
4. Использование прогностических шкал, экспресс-тестов и биохимических маркеров бактериальной инфекции.
5. Адекватное использование средств симптоматической и патогенетической терапии острых инфекционных заболеваний.
6. Информирование пациентов и населения по вопросам этиологии и течения инфекций, проблеме антибиотикорезистентности, опасности самостоятельного и неконтролируемого применения антимикробных препаратов.
7. Реальное ограничение безрецептурной продажи антимикробных препаратов в аптеках.
8. Информирование населения о пользе вакцинопрофилактики сезонного гриппа, пневмококковых и гемофильных инфекций.

### Литература:

1. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214–9.
2. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (1): 31–40.
3. Schlemmer B. Impact of registration procedures on antibiotic polices. *Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 7 (Suppl 6): 5–8.
4. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of



- acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 479-86.
5. Snow V, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 487-89.
  6. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infection, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278: 901-4.
  7. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134 (6): 498-505
  8. Williams JW, Aguilar C, Makela M, et al. Antibiotic therapy for acute sinusitis: a systematic literature review. In: Douglas R, Bridges-Webb C, eds. *Acute Respiratory Infections Module of the Cochrane Database of Systematic reviews. The cochrane Library. Oxford: Updated Software; 1997.*
  9. Zucher DR, Balk E, Engels E, et al. Agency for Health Care Policy and Research Publication No.99-E016: Evidence Report/Technology Assessment Number 9. *Diagnos and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Available at: www.ahrq.gov/clinic/sinusitis.htm.*
  10. Guo D, Cai Y, Chai D, et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65 (9): 631-40.
  11. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366 (20): 1881-90.
  12. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic liver injuri: a population-based study. *CMAJ* 2012; 184 (14): 1565-70.
  13. Low DE. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S206-13.
  14. Guillemot D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: the pharmacoepidemiologic approach. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl 5): 19-23.
  15. Kristinsson KG, et al. *Microb Drug Resist* 1997; 3: 117-23.
  16. Low DE. *Clin Infect Dis* 2001;33 (S 3): S 206-13.
  17. Guillemot D. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (S 5): 19-23.
  18. Baquero F. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 115-20.
  19. Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1075-8.
  20. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-6.

## **Раздел 5. Роль клинического фармаколога в осуществлении экспертизы качества назначения антибиотиков**

Избыточное применение антибиотиков в амбулаторных условиях является причиной появления и распространения в популяции устойчивых к антибиотикам бактерий. Качество применения антимикробных препаратов (АМП) на амбулаторно-поликлиническом этапе остается неудовлетворительным ввиду недостаточной подготовки врачей в области антимикробной химиотерапии, низкой приверженности врачей к стандартам использования АМП в амбулаторных условиях, чрезмерных требований пациентов к проводимому лечению, а также наличия свободного доступа к АМП и бесконтрольного отпуска АМП в аптеках.

Большинство случаев неадекватного использования АМП в амбулаторной практике связано с назначением их без показаний. На этапе оказания амбулаторной помощи наиболее часто АМП назначаются при ОРВИ как у детей, так и у взрослых. Такие назначения продолжаются с высокой частотой, несмотря на убедительные доказательства отсутствия эффекта АМП как в отношении продолжительности течения ОРВИ и симптоматики, так и в отношении профилактики бактериальных осложнений. Снижение частоты применения АМП на амбулаторно-поликлиническом этапе – важный фактор ограничения роста числа инфекций, вызываемых резистентными возбудителями. Наряду с минимизацией назначения АМП, оптимизация их применения подразумевает минимальную достаточность спектра назначаемого АМП и минимальные затраты на проведение антибиотикотерапии. Примерный перечень необходимых антибактериальных препаратов для первичного звена здравоохранения с указанием их правильного позиционирования представлен в Приложении 1 (Формуляр).

Эпидемиологические исследования подтверждают недостаточную эффективность образовательных мероприятий и публикаций в ведущих рецензируемых журналах в части влияния на соблюдение стандартов практическими врачами. Наличие самых современных рекомендаций не гарантирует их адекватного практического использования. Систематические обзоры согласованно свидетельствуют о низком эффекте исключительно образовательных программ. Наиболее оптимальным является сочетание образовательных программ с мерами административного регулирования, подразумевающими разработку и внедрение формулярных списков АМП,

внедрение программ авторизации при их назначении, внедрение программ периоперационной антибиотикопрофилактики.

Несмотря на развитую систему внутриведомственной и вневедомственной экспертизы качества медицинской и лекарственной помощи, на настоящий момент в России отсутствует целостная система экспертизы качества применения АМП, затрагивающая все заинтересованные организации: ТФОМС, Росздравнадзор, Роспотребнадзор, Управления здравоохранения регионального уровня. Ситуация усугубляется недоработками нормативной базы и кадровым дефицитом врачей – клинических фармакологов, без которых невозможно качественное улучшение использования лекарственных средств (ЛС) вообще, и АМП, в частности.

Клиническая фармакология – экономически рентабельная прикладная дисциплина, задачей которой является забота о здоровье больных, основанная на рациональном использовании ЛС. Приказ Минздрава России № 131 о введении в номенклатуру новой должности (врач-клинический фармаколог) вышел в 1997 г. Отмечено, что «...вопросы рационального использования ЛС и обеспечения целесообразности их закупок являются весьма актуальными для практического здравоохранения». В приложениях № 1 и 2 к приказу приведены «Положение о враче-клиническом фармакологе» и «Квалификационная характеристика врача-клинического фармаколога». Определены функциональные обязанности врача-клинического фармаколога, которые заключаются в проведении не только клинической, но и организационной работы (определение лекарственного формуляра, участие в формировании стандартов лечения, регистрация и анализ побочных эффектов фармакотерапии, препятствие полипрагмазии, нерациональному применению лекарств). На врача-клинического фармаколога возлагается анализ информации о терапевтической эффективности и экономической целесообразности фармакотерапии. В настоящее время штатная численность врачей-клинических фармакологов установлена следующим образом: для стационаров – 1 должность на 250 коек, для поликлиник – 1 должность на 500 посещений в смену. Дальнейшее развитие клиническая фармакология получила в связи с выходом приказа МЗ РФ от 22.10.2003 г. № 494 «О совершенствовании деятельности врача-клинического фармаколога», в приложении к которому утверждено «Положение об организации деятельности врача-клинического фармаколога». Этим же приказом утверждено «Положение об организации деятельности лаборатории клинической фармакокинетики и фармакогенетики».

Для оценки значимости службы клинической фармакологии проведены

сравнения рациональности назначений АМП среди ЛПУ. Разница в предпочтениях врачей достоверна при сравнении рациональности назначений среди ЛПУ, где нет службы клинической фармакологии и среди ЛПУ, где клинический фармаколог наделен административными полномочиями. Аналогичные результаты получены при анализе использования АМП при инфекциях дыхательных (ВП, ХОБЛ) и мочевыводящих путей (острый цистит, хронический пиелонефрит). Отмечено, что разница в предпочтениях врачей достоверна при анализе двух групп: группа ЛПУ, где клинического фармаколога нет, и в ЛПУ, где клинический фармаколог обладает административными полномочиями. Таким образом, рентабельность службы клинической фармакологии гарантирована при сочетании консультативной работы с программами авторизации. В случае, если большую часть врачебных назначений в ЛПУ составляют АМП, дополнительно может быть рассмотрена возможность введения ставки антибиотикотерапевта.

Проблему рационального использования АМП невозможно решить в пределах одного ЛПУ, задача должна решаться комплексно на уровне региональных и центральных органов здравоохранения и страховых компаний. На основании эпидемиологических, клинических, организационных аспектов применения АМП может быть предложен алгоритм проведения экспертизы качества применения АМП для принятия административных решений и проведения образовательных программ (схема 1). Данный алгоритм управления качеством основан на профессиональной модели управления с последующим усовершенствованием. Используя целенаправленно выбранные и тематически обобщенные экспертные случаи, можно сочетать как административное воздействие, так и обучающее, осуществляя принцип «обратной связи», что повышает эффективность мероприятия. Административное воздействие осуществляется путем согласования акта экспертной оценки, обучающее – путем разъяснение согласованной позиции руководителю ЛПУ.

**Схема 1. Алгоритм выбора ключевых направлений в экспертизе качества медицинской помощи (адекватности назначения АМП) в программе ОНЛС (Елисеева Е. В., Гайнуллина Ю. И., Гельцер Б. И., 2010)**



## Литература:

1. Белоусов Ю. Б. *Перспективы для клинического фармаколога // Качественная клиническая практика 2002. № 2. С. 3–5.*
2. Дворецкий Л. И., Яковлев С. В. *Ошибки антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. // Антибиотики и химиотерапия. 2005. 50. С. 5–6.*
3. Елисеева Е. В., Гайнуллина Ю. И., Гельцер Б. И. *Эффективность службы клинической фармакологии в оптимизации использования антибактериальных лекарственных средств. Заместитель главного врача // 2010. №7. С. 70–76.*
4. Елисеева Е. В., Солодовников В. В., Гайнуллина Ю. И., Преображенская О.В. *Значение службы клинической фармакологии в оптимизации использования финансовых средств по программе дополнительного лекарственного обеспечения // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 3. С. 9–12.*
5. Елисеева Е. В., Шмыкова И. И., Седых А. В., Тыртышников А. В., Романченко Е. Ф. *Последипломный этап подготовки врачей на кафедре клинической фармакологии ВГМУ: организационно – методические и клинические аспекты. Тихоокеанский медицинский журнал. 2007. С. 70–72.*
6. *О совершенствовании стратегии и тактики использования антибиотиков в профилактике внутрибольничных инфекций: Письмо ДЗАПК № 36.1833 от 15.08.2002.*
7. Яковлева Т. В. *О совершенствовании законодательства в сфере обращения лекарственных средств // Главврач. 2007. № 6. С. 50–53.*

## Раздел 6. Тактические вопросы рационального применения антимикробных средств

### 6.1. Обоснование назначения антибактериальных средств

Показанием для назначения АМП является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция. Наличие отдельных симптомов системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ), так же как и неспецифических симптомов респираторной инфекции (насморк, заложенность носа, першение в горле, кашель) не всегда является отражением бактериального воспаления (такие же симптомы характерны для вирусных инфекций дыхательных путей) и не во всех случаях требует обязательного неотложного назначения АМП.

Выделение условно-патогенных микроорганизмов из нестерильных локусов (пневмококков из мокроты, стафилококков с поверхности миндалин или раны) также не всегда означает наличие инфекционного процесса и требует оценки их клинической значимости. Выделение некоторых микроорганизмов из определенных локусов позволяет однозначно исключить их

этиологическую значимость в развитии инфекции, например, зеленеющих стрептококков, энтерококков или грибов *Candida* из мокроты, коагулазонегативных стафилококков или зеленеющих стрептококков с поверхности миндалин, коагулазонегативных стафилококков, энтерококков, грибов рода *Candida* с поверхностей язв или пролежней. Выделение микроорганизмов из мочи при однократном исследовании даже в значимом количестве ( $> 10^5$  КОЕ/мл) при отсутствии клинических симптомов заболевания не требует назначения антибактериальных препаратов у всех категорий пациентов, за исключением беременных женщин.

Для решения вопроса о характере системной воспалительной реакции и целесообразности назначения антибиотика в сложных случаях рекомендуют исследовать уровень в крови биохимических маркеров бактериального воспаления – прокальцитонина и С-реактивного белка: первый характеризуется высокой специфичностью, второй – высокой чувствительностью при диагностике бактериальной инфекции.

Знание этиологии респираторных инфекций позволяет в определенных ситуациях исключить необоснованное назначение АМП. Это, прежде всего, относится к заболеваниям с исключительно вирусной этиологией, при которых польза от назначения антибактериальных препаратов сомнительная (табл. 1). При некоторых инфекциях возможны как бактериальная, так и вирусная этиология – назначение антибиотика в этих ситуациях должно быть тщательно обосновано и может быть оправдано при высоком риске осложнений или плохом прогнозе заболевания; в остальных случаях оправдана выжидательная тактика – отсроченное назначение антибиотика через 5–7 дней при сохранении или усугублении симптоматики на фоне адекватной симптоматической и патогенетической терапии (табл. 2).

Таблица 1. Этиология острых инфекций дыхательных путей и тактика врача

Этиология	Преимущественно вирусная	Вирусная или бактериальная	Преимущественно бактериальная
Заболевание	Ринит Ларингит Фарингит Трахеит	Тонзиллит Синусит Бронхит	Пневмония Обострение ХОБЛ
Тактика врача	Антимикробные препараты (системные или местные) не показаны	Антибиотики показаны пациентам в группе риска; в остальных случаях – симптоматическая и отсроченная антибактериальная терапия (рекомендации NICE – табл. 2)	Назначение антибиотика обязательно в максимально короткие сроки после установления диагноза

В 2008 году Английский Национальный Институт Клинического Мастерства (National Institute for Clinical Excellence – NICE) опубликовал рекомендации для врачей общей практики по тактике ведения пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей вирусно-бактериальной этиологии со склонностью к спонтанному разрешению (табл. 2), которые могут быть рекомендованы к практическому использованию в амбулаторной практике.

Таблица 2. Рекомендации NICE

1. Неотложное назначение системных антибактериальных препаратов и/или тщательное дополнительное обследование рекомендовано в следующих ситуациях:
  - Тяжелое субъективное состояние пациента или тяжелое течение заболевания, серьезно лимитирующее активность пациента
  - Симптомы и клинические признаки не позволяют исключить серьезную инфекцию нижних дыхательных путей или осложненное течение инфекции (пневмония, мастоидит, паратонзиллярный абсцесс, интраорбитальные осложнения или вовлечение ЦНС)
  - Пациенты, имеющие высокий риск осложненного или прогрессирующего течения инфекции вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний (тяжелая ХОБЛ или бронхиальная астма, муковисцидоз, печеночная или почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, иммуносупрессия вследствие заболевания или медикаментозной терапии, маленькие дети, родившиеся недоношенными)
  - Пациенты старше 65 лет с острым кашлем и двумя из перечисленных критериев или старше 80 лет с одним из перечисленных критериев:
    - Госпитализация в предшествующие 12 месяцев;
    - Сахарный диабет (1-й или 2-й тип)
    - Застойная сердечная недостаточность
    - Применение глюкокортикоидов
1. Рассмотреть неотложное назначение антибиотиков в следующих клинических ситуациях:
  - Билатеральный острый средний отит у ребенка до 2 лет
  - Острый средний отит у ребенка с отореей
  - Боли в горле или острый тонзиллит при количестве баллов Centor (MacIsaac)  $\geq 3$



2. Для взрослых и детей старше 3 месяцев, не попадающих в категорию 1 или 2, с симптомами простуды, кашля, острого среднего отита, острого тонзиллита, острого риносинусита, острого трахеита или бронхита оправдана тактика не назначения антибиотика или отсроченного назначения антибиотика – через 5–7 дней в случае сохранения или усугубления симптоматики на фоне адекватной симптоматической терапии
3. Необходимо анализировать и критически оценивать ожидание пациента назначения или не назначения антибиотика
4. Необходимо объяснить пациенту характер естественного течения и продолжительность симптомов инфекционного заболевания
5. Необходимо объяснить пациенту, как купировать и контролировать симптомы болезни (лихорадка, кашель, боли в горле) симптоматическими средствами

## 6.2. Обоснование выбора АМП при внебольничных инфекциях

С целью повышения адекватности антибактериальной терапии следует разработать рекомендации по эмпирическому и целенаправленному выбору АМП. Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия предполагает эффективное действие в отношении наиболее актуальных возбудителей инфекционного процесса в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

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 обобщенной форме выбор эмпирического режима антибактериальной терапии должен быть обоснован с учетом следующих факторов:

1. Локализация инфекции, определяющая наиболее вероятных возбудителей.
  2. Наличие у пациента факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями.
1. В большинстве случаев острых внебольничных инфекций этиология этих заболеваний вполне предсказуема и включает ограниченный перечень потенциальных возбудителей:

- Пневмония – *Streptococcus pneumoniae*. Реже – *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*;
- Обострение ХОБЛ: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. Реже – энтеробактерии;
- Острый риносинусит: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*;
- Острый тонзиллит: *Streptococcus pyogenes*;
- Острый цистит и пиелонефрит: *Escherichia coli*, реже другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae*;
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

Согласно основному положению антимикробной терапии, при прочих равных условиях следует выбирать антибактериальный препарат возможно более узкого спектра активности, так как неоправданное применение антибиотиков широкого спектра сопровождается высоким риском селекции антибиотикорезистентных штаммов патогенов и сапрофитной микрофлоры (теория сопутствующего ущерба), а также более высоким риском развития других нежелательных реакций.

Поэтому при острых неосложненных инфекциях у пациента без коморбидности и риска резистентной флоры целесообразно и экономически оправдано назначение антибиотика узкого спектра, способного подавить наиболее актуальных возбудителей заболевания:

- Пневмония: амоксициллин (комбинация пенициллинов с макролидами на первом этапе лечения не целесообразна);
- Обострение ХОБЛ: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат;
- Острый риносинусит: амоксициллин;
- Острый тонзиллит: амоксициллин или феноксиметилпенициллин;
- Острый цистит: нитрофуран или цефиксим или фосфомицин трометамол;
- Острый пиелонефрит: цефиксим или фторхинолон;
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей: амоксициллин/клавуланат или цефалексин.

2. Внебольничные инфекции характеризуются более узким кругом потенциальных возбудителей, при этом их устойчивость к антибиотикам менее выражена и распространена, по сравнению с нозокомиальными инфекциями. В этом случае эффективность антибиотиков более предсказуема.

Наряду с этим, у ряда пациентов с внебольничными инфекциями имеется более высокий риск развития инфицирования антибиотикорезистентными штаммами. Обычно у таких пациентов можно проследить не-

давний контакт с медицинскими учреждениями или прием антибиотиков. К факторам риска внебольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, относят:

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев;
- госпитализацию в течение предшествующих 3 месяцев;
- пребывание в домах длительного ухода;
- дети младшего возраста, посещающие дошкольные учреждения;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- лечение гемодиализом.

С целью преодоления устойчивых штаммов пневмококков рекомендовано у пациентов с факторами риска резистентности увеличить суточную дозу амоксициллина у взрослых пациентов до 3 г (по 1 г каждые 8 часов), у детей – до 80–90 мг/кг, амоксициллин/клавуланата до 3–4 г (по амоксициллину); целесообразно не назначать макролидные антибиотики (по крайней мере, 14- и 15-членные). Назначение аминопенициллинов в оптимизированной лекарственной форме с повышенной биодоступностью (диспергируемые таблетки Солютаб) также следует рассматривать как дополнительный фактор преодоления антибиотикорезистентности.

К антибактериальным препаратам, к которым практически не отмечается устойчивости среди пневмококков, относятся антипневмококковые фторхинолоны – моксифлоксацин (400 мг/сут), левофлоксацин (750–1000 мг/сут), однако следует помнить, что их применение сопровождается серьезным риском развития нарушений микроэкологии, кластридиальной суперинфекции, а также затрудняет диагностику туберкулеза.

У пациентов с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и риском антибиотикорезистентных возбудителей не следует назначать макролидные антибиотики и цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор), для которых характерна полная перекрестная устойчивость пневмококков с бензилпенициллином.

### **6.3. Обоснование дозирования антимикробных препаратов**

Основные режимы дозирования АМП указаны в инструкции по медицинскому применению препарата. В данном документе рекомендованные дозы антибиотика рассчитаны на основании фармакокинетики и фармакодинамики для чувствительных к антибиотику микроорганизмов. 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 увеличить его концентрацию в крови (для антибиотиков с концентрационно-зависимым антимикробным действием) или увеличивать кратность его приема (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 бета-лактамовых антибиотиков в увеличенной дозе при риске полирезистентных пневмококков, а также назначение левофлоксацина в суточной дозе 750–1000 мг при лечении пневмококковых инфекций (см. раздел 6.2.).

И наоборот, ряд допускаемых в инструкции по медицинскому применению дозировок антибиотиков в настоящее время следует рассматривать как субоптимальные и неадекватные для лечения определенных инфекций (табл. 3).

**Таблица 3. Субтерапевтические и неадекватные дозы антибактериальных препаратов**

Антибиотик	Неадекватные режимы дозирования	Инфекции
Амоксициллин	250 мг с интервалом 8 часов, у детей 20–39 мг/кг в сутки	Респираторные инфекции
Амоксициллин/ клавуланат	250/125 мг с интервалом 8 часов, у детей 20–39 мг/кг в сутки (по амоксициллину)	Респираторные и мочевые инфекции
	500/125 мг с интервалом 8 часов	Респираторные инфекции при риске резистентных пневмококков
Цефуроксим аксетил	500 мг в сутки	Респираторные инфекции
Азитромицин	У взрослых 250 мг в сутки	Пневмококковые и стрептококковые инфекции
	У детей 30 мг/кг за 3 дня	Стрептококковые инфекции (БГСА-тонзиллит)
Кларитромицин	500 мг в сутки	Респираторные инфекции
Левофлоксацин	250 мг в сутки	Респираторные инфекции и пиелонефрит
Левофлоксацин	500 мг в сутки	Респираторные инфекции при риске полирезистентных пневмококков

## 6.4. Путь введения антимикробных препаратов

Антибиотики следует применять в соответствии с официальной инструкцией. Основные пути введения – внутривенный, внутримышечный, пероральный. Другие пути введения (внутриартериальный, эндолимфатический, эндотрахеальный, ингаляционный, топический и др.) не имеют доказанных преимуществ, по сравнению с традиционными, и не должны применяться. Также не допустимо внутрисполостное введение антибактериальных препаратов, предназначенных для системного применения (в синусы, мочевой пузырь и др.), что широко практикуется в настоящее время. В таких способах применения эффект антибиотиков сомнительный, а риск селекции резистентных штаммов микробов существенно возрастает. По этой же причине при респираторных инфекциях применение антибиотиков, предназначенных для местного применения (фузафунгин, тиамфеникол), следует расценивать как нерациональное.

В последние годы также появляются данные об ингаляционном пути введения некоторых АМП, в частности аминогликозидов (тобрамицин) и полимиксина (колистин). Однако такой способ введения применим только в условиях стационара для лечения больных муковисцидозом или пациентов, находящихся на ИВЛ и инфицированных полирезистентной грамотрицательной микрофлорой.

Основной способ назначения антибиотиков в амбулаторной практике – пероральный. Современные пероральные лекарственные формы антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью (или всасываемостью из ЖКТ). Созданные в последние годы высокотехнологичные лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток СОЛЮТАБ характеризуются очень высокой биодоступностью (93–94%), а создаваемые в крови их концентрации практически не отличаются от таковых, достигаемых при внутривенном введении препарата.

## 6.5. Комбинированное назначение антимикробных препаратов

Доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии, по сравнению с монотерапией при большинстве острых внебольничных инфекций, не получено (исключение – тяжелая внебольничная пневмония, при которой показано преимущество комбинации антистрептококкового цефалоспорино III поколения с макролидом, по срав-

нению с монотерапией этими антибиотиками). Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии в амбулаторной практике не обосновано.

Комбинированное назначение АМП оправданно в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии, однако такие ситуации в клинической практике при внебольничных инфекциях возникают редко. Можно привести пример хронического синусита, при котором этиологическое значение, наряду с традиционными аэробами, приобретают анаэробные микроорганизмы. В таких ситуациях к антибиотикам, не обладающим антианаэробной активностью (цефалоспорины, левофлоксацин, доксициклин), обычно добавляют метронидазол или клиндамицин.

Распространенная практика комбинированного назначения метронидазола с ингибиторзащищенными бета-лактамами (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) не имеет смысла, так как указанные АМП сами обладают высокой активностью против анаэробов.

Традиционно комбинированные режимы используются в определенных ситуациях, в большей степени для предотвращения формирования устойчивости возбудителя к антибиотику (туберкулез, эрадикация *H. pylori*).

Целесообразность комбинированного назначения антибактериальных и противогрибковых препаратов обсуждена в разделе 6.6.

## 6.6. Показания для назначения антимикотиков

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.) отсутствует, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется.

Риск развития местного кандидоза (полости рта, мочевых путей, половых органов) при применении антибиотиков невысокий (не превышает 5%), что также объясняет нецелесообразность рутинного назначения противогрибковых препаратов во время или после курса антибактериальной терапии. Кроме того, даже в случае появления у пациента симптомов местного кандидоза при лечении антибиотиками, эта ситуация разрешается после приема флуконазола в однократной дозе 150 мг.

Назначение для профилактики инвазивного или местного кандидоза 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.

Выделение грибов из нестерильных локусов (мокрота, моча, мазки из зева, половых органов, прямой кишки) при отсутствии клинических симптомов инфекции не является обоснованием для назначения системных антимикотиков.

## **6.7. Критерии и сроки оценки эффективности антибактериальной терапии**

Первоначальную оценку эффективности лечения следует проводить в сроки от 48 до 72 ч после начала антибактериальной терапии, ориентируясь на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции и симптомов интоксикации. 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.

Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения.

## **6.8. Продолжительность антибактериальной терапии, критерии отмены**

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии инфекций и решение об ее достаточности выносят на основании комплексной оценки динамики клинических и лабораторных показателей.

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

- Нормализация температуры (максимальная температура менее 37,5°C);
- Регресс основных симптомов инфекции;
- Положительная динамика основных лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилия, уменьшение сдвига влево);
- Эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов, уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе (мокрота, материал из раны, моча).

Важную информацию о целесообразности отмены АМП можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом его неспецифичности). 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, сухой кашель, сухие хрипы в легких, экспекторирование небольшого количества слизисто-гноной мокроты), изменение лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ), а также остаточная инфильтрация на рентгенограмме при пневмонии не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или ее 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 5–7 суток.

При некоторых инфекциях обоснованы более короткие курсы антибактериальной терапии. Например, при остром неосложненном цистите эффективность фторхинолонов и ко-тримоксазола документирована при 3-дневном курсе, эффективность нитрофуранов – при 5-дневном курсе. Однако попытки экстраполировать данные рекомендации на осложненные или хронические мочевые инфекции обычно сопровождаются повышением риска неэффективности терапии или рецидивов инфекции.

Более детально вопросы продолжительности антибактериальной терапии различных внебольничных инфекций у взрослых и детей представлены в разделах 7 и 10.

## **6.9. Оригинальные и генерические антимикробные препараты**

Практически все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии внебольничных инфекций были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопостави-



мую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических антибиотиков, ограничено. Более того, в последние годы в научной медицинской литературе стали появляться результаты исследований, показывающие различия в микробиологической активности и терапевтической эффективности оригинальных и генерических антимикробных препаратов при их сопоставимых фармацевтических характеристиках.

В связи с этим, при выборе бета-лактамов, фторхинолонов или макролидов у пациентов с тяжелыми инфекциями или проблемных пациентов (коморбидность, обострение хронических инфекций), а также при риске антибиотикорезистентных возбудителей предпочтительно применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности (терапевтической эквивалентности) генерических антибиотиков с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, что при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

## **6.10. Средства, обладающие антимикробной активностью, но не рекомендуемые для лечения бактериальных инфекций в амбулаторной практике**

Обоснованием включения антибактериального препарата в Формуляры и рекомендации по лечению является документированная антимикробная активность против наиболее актуальных возбудителей с учетом современного состояния антибиотикорезистентности, а также документированная клиническая эффективность в контролируемых рандомизированных исследованиях.

В этой связи, имеются обоснованные возражения против широко практикуемого назначения ко-тримоксазола при внебольничных респираторных и мочевых инфекциях или применения нефторированных хинолонов (налидиксовая кислота, пипемидиевая кислота) при мочевых инфекциях, так как к этим антибиотикам в настоящее время наблюдается высокий уровень устойчивости возбудителей этих инфекций.

Однозначно недопустимо назначение гентамицина для лечения респираторных инфекций, так как к данному антибиотику природно устойчивы пневмококки – основные возбудители этих инфекций.

Применявшиеся ранее для лечения острых респираторных инфекций у взрослых и детей пероральные цефалоспорины II поколения цефуроксим

аксетил и цефаклор в настоящее время не рассматриваются как адекватные антибиотики при респираторных инфекций из-за высокого уровня устойчивости *S. pneumoniae*, наблюдаемого в большинстве регионов мира, в том числе, в России, странах Восточной Европы и Азии (имеется практически полная перекрестная устойчивость между бензилпенициллином и цефалоспорины II поколения). В настоящее время цефалоспорины II поколения исключены из большинства практических рекомендаций по лечению респираторных инфекций.

Ампициллин для перорального применения характеризуется очень низкой биодоступностью, поэтому не должен использоваться для лечения респираторных инфекций; из аминопенициллинов высокой биодоступностью при приеме внутрь характеризуется амоксициллин, особенно в лекарственной форме диспергируемых таблеток СОЛЮТАБ.

Комбинированный антибактериальный препарат, имеющий в составе ампициллин и оксациллин, не должен применяться в медицинской практике из-за нерациональной комбинации антибиотиков, к тому же в субтерапевтических дозах.

Применение препарата нитроксилин для лечения мочевых инфекций следует признать необоснованным, так как отсутствуют клинические доказательства его эффективности и антимикробной активности.

Применение норфлоксацина при инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, уретрит) не оптимально, но допустимо, однако назначение этого препарата при пиелонефрите нецелесообразно, так как в ткани почек не создаются терапевтические концентрации. Это утверждение также применимо к фосфомицину и нитрофуранам.

В настоящее время не целесообразно включение в формуляры и рекомендации по терапии хлорамфеникола (в том числе для местного применения в составе комбинированного препарата), так как при отсутствии каких-либо преимуществ в антимикробной активности, по сравнению с другими антибиотиками, препарат характеризуется высокой токсичностью, и возможно развитие при его применении потенциально жизнеугрожающих побочных реакций.

Препарат фузафунгин (антибиотик для местного ингаляционного применения) не может быть рекомендован для использования при инфекциях верхних дыхательных путей, так как характеризуется слабой антипневмококковой активностью, не действует на гемофильную палочку; кроме того все исследования этого антибиотика проведены в одной стране более 20 лет назад и современное состояние резистентности пневмококков к фузафунгину неизвестно.

## 6.11. Средства «сопровождения» антибактериальной терапии

К средствам, не обладающим антимикробными свойствами, но обычно рекомендуемым к применению вместе с антибактериальными препаратами или после курса антибиотикотерапии, относятся пробиотики. Доказательная база эффективности этих лекарственных препаратов по профилактике антибиотикоассоциированной диареи или колита противоречива.

Следует отметить, что снижение риска антибиотикоассоциированной диареи документирована только для единичных пробиотических микроорганизмов (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG). Большинство зарегистрированных в РФ пробиотиков имеют в составе микроорганизмы, эффективность которых не доказана. Более того, у некоторых категорий пациентов (с нейтропенией или другими формами иммунодефицита, после лапаротомии, трансплантации органов, беременные женщины) эти лекарственные средства могут представлять определенную опасность из-за возможного риска развития тяжелых суперинфекций, вызванных маловирулентными микроорганизмами (бифидо- и лактобактерии), входящими в состав этих 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. Эти препараты в качестве активных субстанций содержат в основном различные ферменты (панкреатин, трипсин, липаза, амилаза), «сдобренные» другими малоэффективными веществами – папаин, бромелаин, рутозид. Отношение экспертов к этим препаратам однозначное и категоричное: нет никакой теоретической или клинической доказательной базы для этих утверждений, безопасность этих препаратов не исследована, применение таких лекарственных средств с указанной целью не рекомендуется и ведет только к полипрагмазии.

В последние годы в медицинской практике появились антибиотики, в состав которых входит пребиотик лактулоза. Следует отметить, что в настоящее время не существует качественной доказательной базы клинического преимущества этих антибиотиков, кроме определенных теоретических предпосылок. Следует подчеркнуть, что доза лактулозы в лекарственной форме с антибиотиком намного ниже терапевтической и вряд ли следует ожидать какого-либо терапевтического эффекта ее применения,

кроме психологического. Более того, известно, что лактулоза, изменяя рН кишечного содержимого, может уменьшать абсорбцию некоторых лекарственных препаратов. В отсутствие данных экспериментальных и клинических исследований эти данные вызывают определенную настороженность в отношении возможного изменения фармакокинетики антибиотиков, применяемых одновременно с лактулозой.

## **Раздел 7. Рекомендации по выбору антибиотиков у взрослых для лечения наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред)**

Основной целью настоящих практических рекомендаций является сдерживание антибиотикорезистентности, прежде всего путем оптимизации применения антимикробных препаратов в амбулаторной практике. При создании рекомендаций по антибактериальной терапии инфекций не ставилась задача предложить альтернативу рекомендациям, разработанным российскими или зарубежными профессиональными обществами. Основным принципом, которого придерживались участники проекта – учет мнения экспертов различных специальностей. Подобный мультидисциплинарный подход позволил сформировать консолидированное мнение различных специалистов. При составлении рекомендаций, по отдельным позициям, эксперты не смогли прийти к единому мнению относительно возможности выделения препаратов выбора или альтернативных препаратов. В частности, при формировании рекомендаций антимикробной терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Однако, такой подход не противоречит как основной цели создания рекомендаций (сдерживание антибиотикорезистентности), так и существующим в РФ рекомендациям профессиональных сообществ.

С точки зрения концепции параллельного ущерба оправдано ограничение использования макролидов с длительным периодом полувыведения

(азитромицин), а также фторхинолонов в связи с их способностью формировать устойчивость среди ряда внебольничных возбудителей (*S. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *E. coli*).

## 7.1. Инфекции верхних дыхательных путей

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
Острый средний отит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , реже – <i>S. pneumoniae</i> , $\beta$ -гем <i>Streptococci</i> (не A), <i>M. catarrhalis</i>	Назначения врача общей практики (легкое и неосложненное течение): Амоксициллин*	Цефиксим** 0,4 г 1 р/с Цефтибутен***,**** 0,4 г 1 р/с	Джозамицин**** вн. 1,0 г 2 р/с Кларитромицин****, ***** вн. 0,5 г 2 р/с	5–7 дн.
		Назначения врача отори- ноларинголога (средне-тяжелое и/или осложнен- ное течение): Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с			

\* При наличии сведений о приеме  $\beta$ -лактамов препаратов в предыдущие 3 месяца следует увеличить дозу амоксициллина до 3 г/сут ( по 1 г – 3 раза в день);

\*\* препарат выбора при неэффективности терапии амоксицилином или амоксицилином/клавуланатом, при затяжном, вялом течении среднего отита;

\*\*\* большинство экспертов рекомендует использовать цефиксим, так как он характеризуется более высокой природной активностью против пневмококков по сравнению с цефтибутеном;

\*\*\*\* при назначении макролидных антибиотиков, предпочтительный выбор за 16-ти членными представителями в связи с высокой резистентностью к 14- и 15-членным макролидам;

\*\*\*\*\* требуется строгое соблюдение 12-ти часового интервала между приемами.

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
Острый риносинусит	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , $\beta$ -hem <i>Streptococci</i> (не A), <i>M. catarrhalis</i>	Назначения врача общей практики (легкое и неосложненное течение): Амоксициллин* вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Цефиксим** 0,4 г 1 р/с Цефдиторен*** вн. 0,2 г 2 р/с	Джозамицин**** вн. 1,0 г 2 р/с Кларитроми- цин****, ***** вн. 0,5 г 2 р/с Левифлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с***** Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с*****	7–10 дн.
		Назначения врача отори- ноларинголога (средне-тяжелое и/или осложнен- ное течение): Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с			

- \* При наличие сведений о приеме  $\beta$ -лактамных препаратов в предыдущие 3 месяца следует увеличить дозу амоксициллина до 3 г/сут ( по 1 г – 3 раза в день);
- \*\* препарат выбора при неэффективности терапии амоксициллином или амоксициллином/клавуланатом;
- \*\*\* высокая активность в отношении Gr(+) бактерий, препарат выбора при неэффективности терапии другими  $\beta$ -лактамными антибиотиками, а также пациентам из группы риска с высокой вероятностью резистентности к  $\beta$ -лактамам *S. pneumoniae* (возраст > 65л, нахождение в организованных коллективах, тяжелые соматические заболевания, иммуносупрессивные состояния);
- \*\*\*\* при назначении макролидных антибиотиков, предпочтительный выбор за 16-ти членными представителями в связи с высокой резистентностью к 14- и 15-членным макролидам;
- \*\*\*\*\* требуется строгое соблюдение 12-ти часового интервала между приемами;
- \*\*\*\*\* препарат выбора при затяжном, рецидивирующем течении синусита, при наличии гемисинусита, пансинусита, а также при наличии изменений цитоархитектоники полости носа и невозможности их хирургической коррекции.

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
Обострение хронического синусита	Полимикробная: <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Энтеробактерии и др. + Анаэробы	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Цефиксим 0,4 г 1 р/с	Левифлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с* Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с*	10–14 дн.

\* *Препарат выбора при наличии гемисинусита, пансинусита, а также при наличии изменений цитоархитектоники полости носа и невозможности их хирургической коррекции.*

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
Острый тонзиллит	<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Феноксиметилпенициллин вн. 0,5 г 3 р/с	Бензатин пенициллин в/м 2,4 млн. ЕД однократно* Цефуроксим аксетил вн. 0,5 г 2 р/с ** Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с ** Цефтибутен 0,4 г 1 р/с **/** Цефдиторен 0,2 г 2 р/с****	Джозамицин***** вн. 1,0 г 2 р/с Кларитромицин***** вн. 0,5 г 2 р/с Клиндамицин***** вн. 0,3 г 3 р/с	10 дн.

\* Тяжелое течение стрептококкового тонзиллита;

\*\* *состояния, при которых нельзя исключить Эпштейн-Барр вирусную инфекцию (моноцитарную ангину);*

\*\*\* *большинство экспертов рекомендует использовать цефиксим, так как он характеризуется более высокой природной активностью против пневмококков по сравнению с цефтибутеном;*

\*\*\*\* *тяжелое течение тонзиллита, невозможность исключения Эпштейн-Барр вирусной инфекции (моноцитарная ангина);*

\*\*\*\*\* *при назначении макролидных антибиотиков, предпочтительный выбор за 16-ти членными представителями в связи с более высокой резистентностью к 14- и 15-членным макролидам.*

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
Рецидивирующий А-стрептококковый тонзиллит	<i>S. pyogenes</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i> + <i>анаэробы</i>	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1 г 2 р/с	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Цефтибутен 0,4 г 1 р/с Цефдиторен 0,2 г 2 р/с Клиндамицин вн. 0,15 г 4 р/с	Бензатин пенициллин в/м 2,4 млн. ЕД однократно после консультации специалиста	10–14 дней

*Примечание.* 1-я линия: препарат, обеспечивающий высокую клиническую эффективность у большинства пациентов при минимальном влиянии на рост резистентности основных респираторных возбудителей при массовом применении в популяции и максимально безопасный для пациента.

2-я линия: препарат активен против основных возбудителей, применяется при высокой вероятности резистентности ключевых возбудителей, при затяжных, рецидивирующих инфекциях, сложных клинических ситуациях

3-я линия: анафилактика на бета-лактамы.

## 7.2. Инфекции нижних дыхательных путей

Нозология, особенности пациентов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии <sup>1</sup>	Длительность терапии
Острый бронхит <sup>2</sup>	<i>Вирусы</i>	<i>Антибиотики не показаны</i>		
	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Цефиксим вн. 400 мг 1 р/с Доксициклина моногидрат вн. 100 мг 2 р/с	3–5 дней
Обострение хронического бронхита/ХОБЛ у пациентов < 65 лет без коморбидности, менее 4-х обострений в год, ОФВ <sub>1</sub> >50%	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Цефиксим вн. 400 мг 1 р/с	Амоксициллин/ клавуланат вн. 1 г 2 р/с или 0,625 г 3 р/с	5–7 дней
Обострение хронического бронхита/ХОБЛ у пациентов > 65 лет с коморбидности и/или ≥ 4-х обострений в год и/или ОФВ <sub>1</sub> < 50% и > 35%	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ клавуланат вн. 1 г 2 р/с или 0,625 г 3 р/с Цефиксим вн. 400 мг 1 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	5–7 дней



Обострение хронического бронхита/ХОБЛ у пациентов с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> <sup>3</sup>	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>H. influenzae</i>	Левифлоксацин вн. 1 г 1 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,75 г 2 р/сут	Госпитализация. Назначение парентеральных антибиотиков с анти-синегнойной активностью: пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, меропенем, дорипенем	7–14 дней
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у пациентов без коморбидности и без факторов риска полирезистентного <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> ; редко – <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Джозамицин вн. 1 г 2 р/с Кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/с	5–7 дней
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у пациентов с факторами риска полирезистентного <i>S. pneumoniae</i> <sup>4</sup>	<i>S. pneumoniae</i> MDR	Амоксициллин вн. 1,0 г 3 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с или 1 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с Амоксициллин/клавуланат вн. 1 г 3 р/с или 2 г 2 р/с	5–7 дней
Внебольничная пневмония нетяжелого течения у пациентов с коморбидностью <sup>5</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин/клавуланат вн. 1 г 2 р/с или 0,625 г 3 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5–1 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	7–10 дней

1. Аллергия 1-го типа (анафилаксия) на средства 1-й линии терапии или предшествующая терапия средством 1-й линии.
2. В большинстве случаев антибиотики не показаны в связи с преобладанием вирусной этиологии заболевания. Назначение антибиотиков обсуждается у следующих пациентов: 1) сохранение лихорадки и других симптомов заболевания более 5 дней; 2) тяжелое течение – одышка более 24 в мин, SaO<sub>2</sub> < 94%, ЧСС > 100 в мин; 3) наличие бронхиальной обструкции, требующей применения бронхолитиков; 4) возраст > 65 лет при наличии коморбидности.
3. Бронхоэктазы; частые курсы антибиотиков (более 4-х курсов в год), курсы системных ГКС; ОФV<sub>1</sub> < 35%.
4. Прием антибиотиков в предшествующие 3 месяца; наличие в семье детей дошкольного возраста, посещающих дошкольные учреждения; в предшествующие 3 месяца поездка в регион с высоким уровнем устойчивости *S. pneumoniae*.
5. Сахарный диабет, цирроз печени, ХПН, тяжелая ХОБЛ, грипп, ВИЧ.

### 7.3. Инфекции мочевыводящих путей

Нозология, особенности пациентов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Длительность терапии
Бессимптомная бактериурия у беременных	<i>E. coli</i> (80%) <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Цефтибутен вн. 0,4 г 1р/с Амоксициллина клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1* г 2 р/с (только при известной чувствительности возбудителя)	Фосфомицина трометамол вн. 3 г однократно	7 дней
Острый неосложненный цистит <sup>1</sup>	<i>E. coli</i> (80%) <i>K. pneumoniae</i> <i>S. saprophyticus</i>	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Цефтибутен вн. 0,4 г 1 р/с Фуразидин калий вн. <sup>2</sup> 0,05–0,1 г 3 р/с Нитрофурантоин вн. 0,05–0,1 г 4 р/с Фосфомицина трометамол вн. 3 г однократно		3–5 дней
Обострение рецидивирующих инфекций мочевых путей	<i>E. coli</i> (80%) <i>Enterobacteriaceae</i>	Фосфомицина трометамол вн. 3 г каждые 10 дней в течение 3 месяцев Фуразидин калий вн. 0,1 г 2 р/с 7 дней <sup>2</sup> В зависимости от результатов бактериологического анализа мочи и чувствительности к антибиотикам: Амоксициллина клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с Цефиксим 0,4 г 1 р/с 5 дней Левифлоксацин 0,5 г 1 р/с 5 дней Ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/с 5 дней		При выраженной связи рецидивов цистита с половым актом – прием антимикробного препарата за 0,5–1 час до или после полового акта
Профилактика рецидивов цистита	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Иммуноактивная профилактика (Уро-Ваксом вн. 1 капсул. 1 р/с) в течение 3 мес		
Осложненный цистит (цистит в сочетании с аномалиями МВП, обструкцией, мочекаменной болезнью, диабетом)	<i>E. coli</i> (40–50%) <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>Энтерококки</i>	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Нитрофурантоин вн. 0,1 г 4 р/с Фуразидин калий вн. 0,05–0,1 г 3 р/сут <sup>2</sup>	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с	Не менее 7 дней

Цистит у беременных	<i>E. coli</i> (80%) <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Цефтибутен вн. 0,4 г 1р/с Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1* г 2 р/с (только при известной чувствительности возбудителя)	Фосфомицина трометамол вн. 3 г, однократно <sup>3</sup>	7 дней
Неосложненный пиелонефрит (не требующий госпитализации)	<i>E. coli</i> (85%) <i>K. pneumoniae</i>	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Левифлоксацин вн. 0,5–0,75 г 1 р/с	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1 г 2 р/с	10–14 дн. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально
Острый пиелонефрит у беременных	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Цефтибутен вн. 0,4 г 1 р/с Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3–4 р/с Цефтриаксон в/в или в/м 1 г 1–2 р/с	Эртапенем в/в, в/м 1 г 1 р/с 10–14 дней Меропенем в/в 1г 3 р/с 14 дней Пиперациллин/тазобактам в/в 4,5 г 4 р/с 14 дней Только при известной чувствительности возбудителя: Амоксициллин/ клавуланат в/в 1,2 г 3 р/с или внутрь 0,625 г 3 р/с	14 дней. При легком течении и стабильном состоянии возможен пероральный прием на протяжении всего курса лечения. При тяжелом течении и угрозе уросепсиса предпочтительнее терапия карбапенемами.
Осложненный пиелонефрит (в сочетании с аномалиями МВП, обструкцией, мочекаменной болезнью, диабетом, не требующий госпитализации)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Левифлоксацин вн. 0,5–0,75 г 1 р/с	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1 г 2 р/с Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с	Не менее 14 дней. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально
Обострение хронического простатита	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>M. genitalium</i> <i>M. hominis</i> <i>Ureaplasma spp.</i>	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с <sup>4</sup>		2–6 недель

\* Данная дозировка более приемлема во время беременности, т.к. доза амоксициллина выше, а доза клавулановой кислоты меньше.

1. Исходя из анализа существующих публикаций, невозможно выделить наиболее оптимальный препарат для терапии неосложненного цистита. По мнению экспертов, перечисленные препараты имеют сопоставимую клиническую эффективность.
2. Фуразидин не входит в международные и национальные рекомендации других стран, зарегистрирован на территории России и стран СНГ. Данные по сравнительно клинической эффективности носят ограниченный характер. С позиции фармакокинетики оптимально использовать лекарственную форму фуразидина калия с гидрокарбонатом магния.
3. Данные по применению у беременных ограничены; вызывает опасение, что однократная доза, рекомендуемая для терапии острого неосложненного цистита, может быть недостаточна при лечении цистита у беременных.
4. Джозамицин не активен в отношении кишечной палочки и других энтеробактерий, поэтому может применяться у пациентов с документированной инфекцией, вызванных атипичными микроорганизмами (хламидии, микоплазмы).

## 7.4. Инфекции кожи и мягких тканей

Нозология, особенности пациентов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Примечания
Угревая сыпь: Легкие и ср.-тяж. акне (папулопустулезные)	<i>P. acnes</i>	Эритромицин-цинковый комплекс (Зинерит)	Гель клиндамицина	Длительность терапии не более 12 недель; желательна комбинированная терапия с топическими ретиноидами и/или бензоилпероксидом
Угревая сыпь: Ср.-тяж. и тяжелые акне (в частности, узловато-кистозные)	<i>P. acnes</i>	Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с, 6–8 недель. Далее возможна поддерживающая терапия 0,05 г 1 р/с	Эритромицин 0,25–0,5 г 2 р/с Джозамицин 0,5 г 2 р/с 2–4 недели, затем по 0,5 г 1 р/с до 8 недель	Целесообразно сочетание с наружным применением бензоилпероксида до 4-х недель
Поверхностные пиодермии	Стафилококки стрептококки	Местно 2–3 р/с 7–14 дн.: Неомицина сульфат (5000 ме/5мг) + бацитрацин цинк (250 ме) Гентамицина сульфат 0,1% мазь или крем Фузидовая кислота 2% крем	Амоксициллин 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Клиндамицин вн. 0,15–0,3 г 4 р/с Линкомицин вн. 0,5 г 3 р/с	Системная терапия назначается при распространенных или рецидивирующих формах, отсутствии эффекта от местной терапии, наличие «общих» симптомов (лихорадка, интоксикация) и при наличии регионарных

		Мупиноцин 2% мазь Эритромицин мазь (10 тыс. ед/г) Линкомицин гидрохлорид мазь	Джозамицин вн. 1 г 2 р/с Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с Кларитромицин вн. 0,25 г 2 р/с	осложнений (лимфаденит, лимфангит). Длительность терапии 5–7 дн., азитромицин – 3 дн.
Глубокие пиодермии	Стафилококки стрептококки	Цефалексин вн. 0,5 г 4 р/с Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Клиндамицин вн. 0,15–0,3 г 4 р/с Линкомицин вн. 0,5 г 3 р/с Джозамицин вн. 1 г 2 р/с Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с 3 дн. Кларитромицин вн. 0,25 г 2 р/с	Длительность терапии 5–7 дн., азитромицин – 3 дн. Инфекция связана с сально-волосяными фолликулами и потовыми железами, имеет гнойный или гнойно-некротический характер. В рекомендациях указаны препараты, наиболее активные в отношении основных возбудителей инфекции
Рожа	<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Феноксиметилпенициллин вн. 0,25–0,5 г 4 р/с	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с (в случае полимикробной этиологии) Клиндамицин вн. 0,15–0,3 г 4 р/с Линкомицин вн. 0,5 г 3 р/с Джозамицин вн. 1 г 2 р/с Азитромицин вн. 0,5 г 1 р/с Кларитромицин вн. 0,25 г 2 р/с Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии 10–14 дн., азитромицин – 3 дн. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально
Инфицированная диабетическая стопа	Аэробные грам(+) кокки (стрептококки, стафилококки, энтерококки), анаэробы	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с + метронидазол вн. 0,5 г 3 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с В условиях стационара (ЦС III, карбапенемы, тигециклин, линезолид)	Длительность терапии 10–14 дн. Коррекция терапии после бактериологического исследования. При наличии показаний – госпитализация и назначение АМП парентерально

## 7.5. Инфекции, передаваемые половым путем

Нозология, особенности пациентов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Примечания
Инфекция нижних отделов мочеполового тракта (уретрит, цервицит), фарингит, проктит, вызванные гонококками	<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон в/м 0,5 г однократно Цефиксим вн. 0,4 г однократно	Спектиномицин в/м 2 г однократно	
Гонококковое поражение глаз у взрослых (конъюнктивит)	<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон в/м 0,5 г 1 р/сут 3 дня		
Беременные	<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон в/м 0,5 г однократно	Цефиксим вн. 0,4 г однократно Спектиномицин в/м 2 г однократно	Лечение беременных, больных гонококковой инфекцией, осуществляется на любом сроке беременности
Урогенитальный трихомониаз (уретрит, вагинит, цервицит, эпидидимит, простатит)	<i>T. vaginalis</i>	Метронидазол вн. 0,5 г 2 р/с 7 дн. Орнидазол вн. 0,5 г 2 р/с 5 дн. Тинидазол вн. 0,5 г 2 р/с 5 дн.	Метронидазол вн. 2 г однократно Орнидазол вн. 1,5 г однократно Тинидазол вн. 2 г однократно	
Беременные	<i>T. vaginalis</i>	Метронидазол вн. 2,0 г однократно		Лечение беременных с трихомониазом, осуществляется на любом сроке*
Хламидийная инфекция нижнего отдела мочеполовой системы, аноректальной области	<i>C. trachomatis</i>	Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с 7 дн. Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 7 дн. Азитромицин вн. 1 г однократно	Офлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с 7 дн.	Высокий риск ко-инфекции гонококками и другими возбудителями ИППП
Хламидийная инфекция верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов	<i>C. trachomatis</i>	Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с. Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с.	Офлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с.	Продолжительность лечения может варьировать до 14 дней

Хламидийный цервицит, уретрит у беременных	<i>C. trachomatis</i>	Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 7 дн.		Лечение беременных с хламидийной инфекцией осуществляется на любом сроке беременности
Уретрит, цервицит, вагинит, вызванный <i>M. genitalium</i>	<i>M. genitalium</i>	Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 10 дн. Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с 10 дн.	Офлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с 10 дн.	При осложненной форме инфекции <i>M. genitalium</i> продолжительность лечения может варьировать до 14 дней
Беременные	<i>M. genitalium</i>	Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 10 дн.		Лечение беременных с заболеваниями, вызванными <i>M. genitalium</i> , осуществляется на любом сроке беременности
Уретрит, вагинит цервицит, вызванный <i>U. urealyticum</i> и <i>M. hominis</i>	<i>M. hominis</i> <i>U. urealyticum</i>	Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 10 дн. Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с 10 дн		Лечение показано при клинико-лабораторных признаках воспалительного процесса, бесплодии, невынашивании беременности и перинатальных потерях в анамнезе, а также терапии подлежат доноры спермы
Уретрит, вагинит цервицит, вызванный <i>U. urealyticum</i> и <i>M. hominis</i> у беременных	<i>M. hominis</i> <i>U. urealyticum</i>	Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с 10 дн.		

\* Для предотвращения преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов и низкой массы плода

## 7.6. Инфекции пищеварительного тракта

Нозология, особенности пациентов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Примечания
«Водянистая диарея»	Энтеротоксигенные и энтеропатогенные <i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>V. cholerae</i> , вирусы, простейшие	Антибактериальная терапия не показана. Поддержание водно-электролитного баланса (пероральная или парентеральная регидратация)	Антибиотики показаны при холере с целью сокращения периода бактериовыделения и предотвращения распространения возбудителя в окружающей среде	Обильный жидкий стул умеренной частоты. Признаки воспаления в фекалиях (лейкоциты) отсутствуют
«Кровянистая диарея (дизентериеподобный синдром)»	<i>Shigella spp.</i> , энтероинвазивные, энтерогеоморфические <i>E. coli</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>C. difficile</i> , <i>Aeromonas spp.</i> , <i>Plesiomonas spp.</i> , <i>Y. enterocolitica</i> , <i>Campylobacter spp.</i> , <i>E. histolytica</i>	Норфлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с Рифаксимин вн. 0,2–0,4 г 2–3 р/с	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с Офлоксацин вн. 0,2 г 2 р/с	Частый скудный стул, болезненная дефекация, тенезмы. В фекалиях примеси крови, слизи, лейкоциты
Диарея путешественников	<i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. jejuni</i> , <i>Aeromonas spp.</i> , <i>Plesiomonas spp.</i> , <i>Cryptosporidium spp.</i>	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Рифаксимин вн. 0,2–0,4 г 2–3 р/с Нифуроксазид вн. 0,2 г 4 р/с	Ко-тримоксазол вн. 0,96 г 2 р/с Норфлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с Офлоксацин вн. 0,2 г 2 р/с	Длительность терапии 5 дн.
Антибиотик-ассоциированная диарея	<i>Clostridium difficile</i>	Метронидазол вн. 0,25–0,5 г 4 р/с Фидаксомидин <sup>1</sup> вн. 0,2 г 2 р/с	Ванкомицин вн. 0,25 г 4 р/с <sup>2</sup>	Длительность терапии 10–14 дней
Периодонтит	Анаэробы ( <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>A. actinomycetem comitans</i> )	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с Доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с	Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии 5–7 дн.



Эрадикация <i>H. pylori</i>	<i>H. pylori</i>	ИПП <sup>3</sup> в двойной дозе 2 р/с + кларитромицин вн. 0,5 г 2 р/с или джозамицин вн. 1 г 2 р/с + амоксициллин вн. 1 г 2 р/с + Bi <sup>4</sup> 0,24 г 2 р/с <sup>5</sup>	ИПП <sup>3</sup> в двойной дозе 2 р/с + Bi <sup>4</sup> 0,24 г 2 р/с + метронидазол вн. 0,5 г 3 р/с + тетрациклин вн. 0,5 г 4 р/с <sup>6</sup>	Длительность терапии 10–14 дней. При неэффективности терапии 1 и 2 линии лечение должно проводиться с учетом профиля чувствительности <i>H. pylori</i> к антимикробным препаратам; показана консультация специалиста по антимикробной терапии
--------------------------------	------------------	---	--	---

1. Антибиотик не зарегистрирован в РФ (данные на июнь 2016 г.).
2. При неэффективности и/или тяжелом течении целесообразна комбинация метронидазола с ванкомицином, увеличение суточной дозы ванкомицина до 2 г.
3. Ингибитор протонной помпы (омепразол, пантопразол и др.).
4. Bi – висмута трикалия дицитрат (Де-Нол).
5. Схема может использоваться в условиях низкого уровня популяционной устойчивости *H. pylori* к макролидам ( $\leq 15\%$ ).
6. Данная схема в России используется реже, в виду отсутствия высокодозового тетрациклина и тетурамоподобного эффекта метронидазола.

## 7.7. Инфекции в акушерстве и гинекологии

Нозология, особенности пациентов	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Примечания
Бактериальный вагиноз	<i>G. vaginalis</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.	Местно: Клиндамицин крем 2% – 5 г (разовая доза) 7 дн. Метронидазол гель 0,75% – 5 г (разовая доза) 5 дн. или Метронидазол вн. 0,5 г 2 р/с 7 дн. Орнидазол вн. 0,5 г 2 р/с 5 дн.	Клиндамицин овули 0,1 г интравагинально 3 дн. Клиндамицин вн. 0,3 г 2 р/с 7 дн. Метронидазол вн. 2,0 г однократно	
Беременные		Метронидазол вн. 2 г однократно	Клиндамицин вн. 0,3 г 2 р/с 7 дн. (со 2-го триместра беременности)	

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Примечания
Вульвовагинальный кандидоз	<i>C. albicans</i> (90–95%), <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> (до 5%)	Флуконазол вн. 0,15 г однократно Клотримазол ваг. таб. 0,2 г 1 р/с 3 дн. или 0,1 г 1 р/с 7 дн. или 1% крем интравагинально 5 г 1 р/с 7–14 дн. Миконазол ваг.суп. 0,1 г 1 р/с 7 дн. Натамицин ваг. суп. 0,1 г 1 р/с 3–7 дней	Итраконазол вн. 0,2 г 1 р/с 3 дн. Итраконазол ваг. таб. 0,2 г 1 р/с 10 дн.	
Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз	Возбудители те же	Натамицин ваг. суп. 0,1 г. 1 р/нед + натамицин таб. 100 мг 4 р /день Флуконазол вн. 0,15 г. 1 р/нед Клотримазол ваг. таб. 0,5 г. 1 р/нед		Терапия проводится в течение 6 месяцев
Воспалительные заболевания органов малого таза (нетяжелые, допускающие терапию в амбулаторных условиях)	Полимикробная: <i>N. gonorrhoeae</i> (5–50%), <i>C. trachomatis</i> (25–30%) Ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов (25–60%) – <i>Bacteroides</i> spp., <i>G. vaginalis</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> и т.д.	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с + доксициклина моногидрат* вн. 0,1 г 2 р/с Амоксициллин / клавуланат вн. 1 г 2 р/с** + доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с	Амоксициллин/ клавуланат вн. 1 г 2 р/с + Джозамицин вн. 0,5 г 3 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,5 г 2 р/с + доксициклина моногидрат вн. 0,1 г 2 р/с + метронидазол вн. 0,5 г 3 р/с Офлоксацин вн. 0,4 г 2 р/с + метронидазол вн. 0,5 г 3 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	Длительность терапии 14 дн. При наличии показаний госпитализация и назначение АМП парентерально. При подозрении на гонококковую этиологию ВЗМОТ требуется назначение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон 0,5 г в/м однократно)
Неспецифический вагинит	<i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>Mobiluncus mulieris</i> , <i>A.vaginae</i> и т. д.	Амоксициллин/ клавуланат 1 г 2 р/с 7 дн.		

Неспецифический вагинит	<i>Peptostreptococcus</i> , spp., <i>Streptococcus</i> spp.,	Амоксициллин / клавуланат
и/или цервицит,	<i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i> ,	1 г 2 р/сут +
ассоциированный с микоплазмами	<i>G. vaginalis</i> , <i>Mobiluncus mulieris</i> , <i>A. vaginae</i> , <i>Mycoplasma</i> spp., <i>U. urealyticum</i>	джозамицин 0,5 г 3 р/с 7–10 дн.***

\* Доксциклина моногидрат лучше переносится, чем доксициклина гидрохлорид.

\*\* Двукратный прием амоксициллина / клавуланата представляется более удобным для пациентов, особенно в амбулаторных условиях, и может обеспечить более высокую приверженность терапии. Возможность дозирования амоксициллина / клавуланата два раза в сутки при использовании дозы 875/125 мг подтверждается рядом исследований: Buisson P et al. [Treatment of upper genital infections in women. Multicenter study of the comparative efficacy and tolerance of an amoxicillin-clavulanic acid combination and of a triple antibiotic combination]. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1989; 84 (10): 699–703; Tison E et al. [Treatment of acute non-chlamydial salpingitis. Study of the efficacy and tolerance of a single-therapy antibiotic: Augmentin]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1988; 17 (4): 513–9; de Ziegler D et al., Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertil Steril*. 2016; 105 (4): 844–54; Cicicnelli E. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human Reproduction*, 2015. 30 (2): 323–330.

\*\*\* Эффективность данной схемы подтверждена в исследовании: Аполихина И. А. с соавт. Современные аспекты комбинированной антибактериальной терапии неспецифического вагинита и цервицита (результаты неинтервенционного исследования BALANCE. *Акушерство и гинекология*. 2015; 8: 64–71.

## **Раздел 8. Рекомендации по этиотропной терапии гриппа и других вирусных инфекций**

Вирусные инфекции являются наиболее распространенными заболеваниями, встречающимися у человека и наиболее частыми инфекционными заболеваниями. Подавляющее большинство случаев вирусных заболеваний проявляется в виде острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые вызывают до 500 млн случаев заболевания в течение года в США. ОРВИ – это группа острых вирусных инфекционных поражений органов дыхания, различающихся по этиологии, но имеющих сходные эпидемиологические, патогенетические и клинические характеристики. Для большинства ОРВИ характерно нетяжелое течение инфекции, приводящее к самоизлечению даже при отсутствии терапии. Отдельные варианты ОРВИ, которые протекают более тяжело и представляют потенциальную угрозу для жизни и здоровья (грипп, бронхиолит, вирусная пневмония) принято рассматривать отдельно. Основными этиологическими агентами ОРВИ являются риновирусы, вирусы респираторно-синцитиальной инфекции, гриппа и парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, а также вирусы ЕСНО и Коксаки (тип А и В).

В настоящее время не разработано эффективной этиотропной терапии ОРВИ, применение антимикробных препаратов при данных инфекциях не оправдано. В то же время, наиболее распространенной ошибкой, связанной с назначением антибиотиков в амбулаторной практике, является назначение антибактериальных препаратов при ОРВИ, что имеет место как в терапевтической, так и в педиатрической практике. При этом ошибки могут быть обусловлены как неправильной трактовкой имеющейся симптоматики (врач принимает ОРВИ за бактериальную бронхолегочную инфекцию в виде пневмонии или бронхита), так и стремлением предотвратить бактериальные осложнения ОРВИ.

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Примечания
Острый бронхит	Аденовирусы, коронавирусы, вирусы гриппа, метапневмовирусы, вирус парагриппа Бактерии <10% – <i>B. pertussis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>	Эффективной этиотропной терапии нет. Антибактериальная терапия не показана		
Вирусный гепатит А	Вирус гепатита человека А – НАV		В первые 2 нед. после заражения возможна профилактика: нормальный человеческий иммуноглобулин в/м: взрослым и детям >10 лет – 3,0 мл., детям 7–10 лет – 1,5 мл; детям 1–6 лет – 0,75 мл.	
Острый гепатит В	Вирус гепатита человека В – HBV	Эффективной этиотропной терапии нет	Экстренная профилактика заражения: иммуноглобулин против гепатита В человека 6–12 МЕ/кг в/в	
Хронический гепатит В		Пег-ИФН альфа-2а, 180 мкг п/к 1 р/нед, 48 нед. Энтекавир вн. 0,5–1,0 мг 1 р/с Тенофовир вн. 0,3 г 1 р/с	Ламивудин вн. 0,1 г 1 р/с Телбивудин вн. 0,6 г 1 р/с Альфа-ИФН п/к 10 МЕД 3 р/нед/ или 5 МЕД 1 раз в сутки – 16–48 нед.	Энтекавир в дозе 1,0 мг 1 р/с применяется у пациентов с ХГВ, вызванным ламивудин-резистентными штаммами
Острый вирусный гепатит С	Вирус гепатита человека С (HCV)		Альфа-ИФН 5 МЕД 1 р/с 4 нед., затем 5 МЕД 3 р/нед, 20 нед.	
Хронический вирусный гепатит С у пациентов без цирроза		<b>Генотип 1</b> Софосбувир + ледипазвир; Софосбувир + даклатазвир.	<b>Генотип 1</b> Софосбувир + симепревивр. <b>Генотип 2</b> Софосбувир + даклатазвир.	Длительность терапии составляет 12 недель * – длительность терапии 24 недели

Хронический  
вирусный  
гепатит С  
у пациентов  
с циррозом

**Генотип 2**

Софосбувир  
+ рибавирин

**Генотип 3**

Софосбувир  
+ рибавирин\*;  
софосбувир  
+ даклатазвир.

**Генотип 4**

Софосбувир  
+ ледипазвир;  
софосбувир +  
даклатазвир.

**Генотип 5, 6**

Софосбувир  
+ ледипазвир.

**Генотип 1**

Софосбувир  
+ ледипазвир\*;  
софосбувир  
+ ледипазвир  
+ рибавирин;  
софосбувир  
+ даклатазвир\*;  
софосбувир  
+ даклатазвир  
+ рибавирин.

**Генотип 2**

Софосбувир  
+ рибавирин\*\*

**Генотип 3**

Софосбувир  
+ даклатазвир  
+ рибавирин\*.

**Генотип 4**

Софосбувир  
+ ледипазвир\*;  
софосбувир  
+ ледипазвир  
+ рибавирин;  
софосбувир  
+ даклатазвир\*;  
софосбувир  
+ даклатазвир  
+ рибавирин.

**Генотип 5, 6**

Софосбувир  
+ ледипазвир\*;  
софосбувир  
+ ледипазвир  
+ рибавирин.

**Генотип 4**

Софосбувир  
+ симепревир;  
Омбитазвир  
+ паритеправир  
+ ритонавир  
+ рибавирин.

**Генотип 5, 6**

Софосбувир  
+ пег-ИФН-альфа  
+ рибавирин

**Генотип 1**

Симепревир  
+ софосбувир\*;  
симепревир  
+ софосбувир  
+ рибавирин;  
омбитазвир  
+ паритеправир  
+ ритонавир  
+ дазабувир\*.

**Генотип 2**

Софосбувир  
+ даклатазвир

**Генотип 3**

Софосбувир  
+ пег-ИФН-альфа  
+ рибавирин.

**Генотип 4**

Симепревир  
+ софосбувир\*;  
симепревир  
+ софосбувир  
+ рибавирин;  
омбитазвир  
+ паритеправир  
+ ритонавир  
+ рибавирин\*.

**Генотип 5, 6**

Софосбувир  
+ пег-ИФН-альфа  
+ рибавирин.

Длительность  
терапии составляет  
12 недель  
\* – длительность  
терапии 24 недели  
\*\* – длительность  
терапии 16 недель

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Примечания
Острый гепатит D	Вирус гепатита человека D – HDV	Эффективной этиотропной терапии нет	Эффективной этиотропной терапии нет	Боцепривир вн. 0,8 г 3 р/с, или телапревир вн. 0,75 г 3 р/с – 24–44 нед. + Пег-ИФН альфа + рибавирин
Хронический гепатит D		Противовирусная терапия не показана	Альфа-ИФН 9 МЕД 3 р/нед. 12 месяцев	Эффективность альфа-ИФН <10%
Первичный эпизод или рецидив простого герпеса ( <i>herpes labialis</i> )	ВПГ-1	Ацикловир вн. 0,2 г 5 р/с, 5 дн.	Валацикловир вн. 1 г 2 р/с, 5 дн. (по рекомендациям ВОЗ 2003 г. и CDC 2010 г.). Фамцикловир вн. при первом эпизоде – 0,25 г 3 р/с 7 дн.; при лечении рецидива – 0,125 г 2 р/с. Ацикловир 5% крем или пенцикловир 2% крем местно	Лечение первичного эпизода длится 5-10 дн., рецидива – 5 дн. Терапию следует начинать при появлении первых признаков рецидива
Профилактика рецидивов простого герпеса ( <i>herpes labialis</i> ) (супрессивная терапия)		Ацикловир вн. 0,4 г 2 р/с Валацикловир вн. 0,5 г 1 р/с Фамцикловир вн. 0,25 г 2 р/с		Проводится длительное время
Опоясывающий лишай	Вирус varicella-zoster	Ацикловир вн. 0,8 г 5 р/с, 7 дн.	Валацикловир вн. 1,0 г 2 р/с, 7 дн. Фамцикловир вн. 0,25–0,5 г 3 р/с, 7 дн.	У пациентов с иммунодефицитом ацикловир вводят в/в
Грипп, терапия	Вирус гриппа А и В	Озельтамивир вн. 0,075 г 2 р/с, 5 дн. Занамивир 0,01 г (2 ингаляции) 2 р/с, 5 дн.	Римантадин вн. 0,1 г 3 р/с (1-й день), 2 р/с (2–3-й день), 1 р/с (4–5-й день)	Римантадин и амантадин эффективны только против вируса гриппа А.
Грипп, химиопрофилактика		Озельтамивир внутрь 0,075 г 1 р/с, не менее 7 дней. Занамивир 10 мг (2 ингаляции) 1 р/с, 10 дней	Римантадин вн. 0,05 г 1 р/с, 10–15 дн.	Лечение должно начинаться в течение 2 суток от момента появления первых симптомов

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ, ОРЗ, простуда)	Аденовирус, риновирус, вирус парагриппа	Эффективной этиотропной терапии нет	Симптоматическая терапия
--	---	-------------------------------------	--------------------------

## Литература

1. *Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. NICE Clinical Guidelines, No. 69. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008 Jul.*
2. Ross H. A. *Diagnosis and Treatment of Acute Bronchitis. Am Fam Physician. 2010; 82 (11): 1345–1350.*
3. *Common cold. UpToDate® www.uptodate.com*
4. Ghany M. G., Nelson D. R., Strader D. B. et al. *American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011; 54(4): 1433–44.*

## Раздел 9. Профилактика инфекций в амбулаторной практике

### 9.1. Антимикробная профилактика

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

- рецидивов А-стрептококковой инфекции и ее осложнений;
- инфекционного эндокардита (ИЭ);
- инфицирования суставных протезов;
- инфекций по эпидемиологическим показаниям.

#### Вторичная профилактика рецидивов А-стрептококковой инфекции и ее осложнений

При рецидивирующей роже назначают:

Бензатин-пенициллин в/м по 2,4 млн ЕД 1 раз в 3–4 нед 2 года.

Больным, перенесшим острую ревматическую лихорадку (ОРЛ), в целях профилактики повторных атак болезни назначают:

Бензатин-пенициллин в/м по 2,4 млн ЕД 1 раз в 3 нед круглогодично.



*Длительность вторичной профилактики ОРЛ* устанавливают индивидуально. В соответствии с обновленными рекомендациями Американской кардиологической ассоциации 2009 г. длительность зависит от наличия факторов риска повторных атак заболевания. Учитывают следующие факторы:

- возраст больного;
- наличие хронической ревматической болезни сердца;
- время, прошедшее с момента первой атаки болезни;
- количество предыдущих атак;
- фактор скученности в семье;
- семейный анамнез, отягощенный по ОРЛ/хронической ревматической болезни сердца;
- социально-экономический и образовательный статус больного;
- риск стрептококковой инфекции в регионе;
- профессия и место работы больного (школьные учителя, врачи, лица, работающие в условиях скученности).

Как правило, *длительность вторичной профилактики* такова:

- для лиц, перенесших ОРЛ без кардита (артрит, хорей), – не менее 5 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для лиц, перенесших кардит без формирования порока сердца, – не менее 10 лет после последней атаки или до 21-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных с пороком сердца (в т.ч. после оперативного лечения) – не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста (по принципу «что дольше») в ряде случаев – пожизненно.

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе и непереносимостью бета-лактамовых антибиотиков в настоящее время малоприемлемо из-за повсеместного нарастания резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита (см. гл. 7).

### **Профилактика инфекционного эндокардита**

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (ESC, 2009), в контингент, подлежащий профилактике ИЭ, предложено включать только больных с высоким риском неблагоприятного исхода за-

болевания, которые подвергаются стоматологическим процедурам с максимально высоким риском бактериемии (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорация слизистой оболочки полости рта).

К группе высокого риска относятся больные, имеющие:

- искусственные клапаны сердца или оперированные сердечные клапаны (пластика) с использованием любых протезных материалов;
- ИЭ в анамнезе;
- врожденные пороки сердца:
  - a. Цианотические врожденные пороки сердца без хирургической коррекции или с остаточными дефектами, паллиативными шунтами, кондуитами;
  - b. Врожденные пороки сердца после полной коррекции (хирургической либо эндоваскулярной) с использованием протезных материалов в течение 6 месяцев после коррекции;
  - c. Наличие остаточных дефектов в области протезных материалов или устройств, имплантированных хирургически либо эндоваскулярно.

При выполнении манипуляций на других органах и тканях в условиях отсутствия локальной инфекции антибиотикопрофилактика не рекомендуется.

### **Рекомендуемые схемы антимикробной профилактики ИЭ (ESC, 2009)**

*Стандартная схема (в скобках указаны дозы приема для детей до 12 лет):*

Амоксициллин внутрь 2 г (50 мг/кг) за 1 ч до процедуры.

*При невозможности перорального приема:*

Ампициллин в/в 2 г (50 мг/кг), или цефазолин в/в 1 г (50 мг/кг), или цефтриаксон в/в 1 г (50 мг/кг) за 30 мин до процедуры.

*При аллергии к пенициллинам:*

Клиндамицин 600 мг (20 мг/кг) внутрь за 1 ч до процедуры.

*При аллергии к пенициллинам и невозможности перорального приема:*

Клиндамицин в/в 600 мг (20 мг/кг) за 30 мин до процедуры.

Схема приема антибиотиков, назначаемых с целью профилактики рецидивов ОРЛ, не соответствует таковой для предупреждения ИЭ. У больных, длительно получавших препараты пенициллина для профилактики рецидивов ОРЛ, существует высокая вероятность носительства зеленящих стрептококков, относительно устойчивых к антибиотикам этой группы. Этим больным для профилактики ИЭ рекомендуется клиндамицин.

## Профилактика инфицирования суставных протезов

Экспертами Американской Ортопедо-хирургической Академии, Американской Стоматологической Ассоциации и Американской Урологической Ассоциации разработаны схемы антибиотикопрофилактики для лиц с высоким риском развития инфекции суставного протеза. Профилактике подлежат все реципиенты суставных протезов в течение первых двух лет после операции, больные с иммуносупрессией, обусловленной фоновым заболеванием (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) или лекарственной/лучевой терапией, а также пациенты с отягощающей сопутствующей патологией (перенесенная инфекция суставного протеза, гемофилия, ВИЧ-инфекция, инсулин-зависимый диабет I типа, злокачественные новообразования) при выполнении у них ряда стоматологических вмешательств, включающих экстракцию зуба, манипуляции на периодонте, установку имплантантов и т.д. Вышеуказанные категории больных также должны получать профилактику при разнообразных манипуляциях, связанных с возможным нарушением целостности слизистой мочевыводящего тракта (литотрипсия, эндоскопия, трансректальная биопсия простаты и т.д.)

### Схемы антимикробной профилактики инфекции протезированного сустава

Область манипуляции	Исходные условия	Антибиотик и схема приема*
Полость рта	Стандартная схема	Амоксициллин или цефалексин 2 г внутрь за 1 час до процедуры
	Невозможность перорального приема	Цефазолин 1 г или ампициллин 2 г в/в или в/м за 1 час до процедуры
	Аллергия к пенициллинам	Клиндамицин 600 мг внутрь за 1 час до процедуры
	Аллергия к пеницилинам и невозможность перорального приема	Клиндамицин 600 мг в/в за 1 час до процедуры
Мочевыводящий тракт	Стандартная схема	Ципрофлоксацин 500 мг или левофлоксацин 500 мг или офлоксацин 400 мг внутрь за 1–2 ч до процедуры
	Альтернативные схемы	а) ампициллин 2 г в/в плюс гентамицин 1,5 мг/кг в/в, введение завершить за 30–60 мин. до процедуры б) ванкомицин 1 г в/в в течение 1–2 часов плюс гентамицин 1,5 мг/кг в/в или в/м – введение завершить за 30–60 мин. до процедуры

\* - повторные введения антибиотиков не требуются

### **Предупреждение инфекций по эпидемиологическим показаниям**

При эпидемических вспышках или угрозе их возникновения адекватная антимикробная профилактика с целью предотвращения распространения инфекции должна проводиться всем лицам, контактировавшим с источником инфекции.

#### **Менингит, вызванный *N. meningitidis*:**

Рифампицин 0,6 г (детям по 10 мг/кг) 2 р/сут внутрь 2 дня;  
 Спирамицин 1,5 млн. ЕД (детям 25 мг/кг) 4 р/сут внутрь 5 дней.  
 Цефтриаксон в/м 0,25 г (детям 125 мг) однократно;  
 Ципрофлоксацин внутрь 0,5 г однократно.

#### **Менингит, вызванный *H. influenzae*, тип b:**

Рифампицин 0,6 г 1 раз/сут внутрь 4 дня

#### **Дифтерия**

Бензатин-пенициллин в/м 1,2 млн. ЕД однократно.  
 Эритромицин 0,5 г 2 р/сут внутрь 7–10 дней.

#### **Коклюш**

Эритромицин 0,5 г 4 р/сут внутрь 14 дней.

#### **Сибирская язва**

*ЛС выбора* – Ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут внутрь 60 дней  
*Альтернативные ЛС* – Амоксициллин 0,5 г 3 р/сут или доксициклин 0,1 г 2 р/сут внутрь в течение 60 дней.

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

#### **Чума**

Доксициклин 0,1 г 2 р/сут или ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут внутрь 7 дней

#### **Туляремия (в течение 24 часов после контакта):**

Доксициклин 0,1 г 2 р/сут или ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут внутрь 7 дней.

#### **Боррелиоз Лайма**

Взрослые и дети  $\geq 8$  лет: доксициклин 0,1 г 2 р/сут внутрь 20 дней (от момента укуса клеща).

Дети до 8 лет: Амоксициллин 375 мг 3 р/сут 5 дней.

## 9.2. Вакцинопрофилактика у детей и взрослых

Календари прививок включают, как правило, несколько позиций – плановая вакцинация детей, подростков и взрослых, а также экстренная (по эпидемическим показаниям), вакцинация особых групп по состоянию здоровья, путешественников, мигрантов, профессиональных групп риска.

Последний национальный календарь прививок России введен 21.03.2014 г. Приказом Министерства Здравоохранения РФ №125Н (Приложение 1). При реализации национального календаря используют преимущественно отечественные вакцины. Альтернативой могут служить моно и комбинированные зарубежные препараты, которые применяют по схемам национального календаря прививок в рамках региональных программ или на коммерческой основе. Комбинированные вакцины имеют ряд преимуществ. Они позволяют путем одной инъекции проводить вакцинацию сразу против нескольких инфекций. Их использование уменьшает количество дополнительных веществ, которые ребенок получает с каждой дозой вакцины, при сбалансированном количестве антигенов, что определяет оптимальный иммунный ответ ко всем компонентам. Однако создание некоторых комбинированных вакцин затруднено, например, из живых вирусов, так как один из компонентов может подавлять специфический иммунный ответ на другой за счет конкуренции к рецепторам-носителям эпитопа или стимуляции интерферонообразования, препятствующего размножению другого вакцинного вируса. Препаратов сочетающих живые и инактивированные компоненты вообще не существует.

Применение некоторых многокомпонентных инактивированных вакцин затруднено в ряде стран из-за их высокой стоимости. Поэтому для практического использования часто используется метод одновременного введения нескольких вакцин, при обязательном соблюдении правила: инъекции проводят разными шприцами в разные участки тела. Такой метод вакцинации удобен, т. к. сокращает число посещений поликлиники для проведения прививок, что, несомненно, способствует увеличению своевременного охвата детей прививками и облегчает проведение иммунизации каждому конкретному ребенку. Одномоментное введение вакцин не увеличивает частоту ПВО, а специфический иммунитет вырабатывается с той же интенсивностью, что и при их раздельном введении.

Несмотря на изменения в современном календаре прививок в России, он все же отличается от календаря прививок других развитых стран и от календаря прививок, рекомендуемого ВОЗ, как рутинного для всех стран

мира, вне зависимости от экономического развития. В нем отсутствует вакцинация против ВПЧ, ротавирусной инфекции, ветряной оспы и некоторых других заболеваний. В 2013 году в закон Об иммунопрофилактике введено положение о проведении в рамках национального календаря прививок вакцинации против пневмококковой инфекции. Это определяет необходимость изменения календаря прививок России с 2014 года.

**Календари иммунопрофилактики:  
Национальный календарь профилактических прививок России  
(Приложение № 1 к приказу Минздрава РФ от 21 марта 2014 г. № 125н)**

Категория и возраст	Наименование профилактической прививки
Первые 24 ч	1-я вакцинация против вирусного гепатита В <sup>1</sup>
3–7 дней	Вакцинация против туберкулеза <sup>2</sup>
1 месяц	2-я вакцинация против вирусного гепатита В <sup>1</sup>
2 месяца	1-я вакцинация против пневмококковой инфекций 3-я вакцинация против вирусного гепатита В (группы риска) <sup>3</sup>
3 месяца	1-я вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка 1-я вакцинация против полиомиелита <sup>4</sup> 1-я вакцинация против гемофильной инфекций (группы риска) <sup>5</sup>
4,5 месяца	2-я вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка 2-я вакцинация против гемофильной инфекций (группы риска) <sup>5</sup> 2-я вакцинация против полиомиелита <sup>4</sup> 2-я вакцинация против пневмококковой инфекции
6 месяцев	3-я вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка 3-я вакцинация против вирусного гепатита 3-я вакцинация против полиомиелит <sup>3</sup> 3-я вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска) <sup>4</sup>
12 месяцев	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита 4-я вакцинация против вирусного гепатита В (группы риска) <sup>3</sup>
15 месяцев	Ревакцинация против пневмококковой инфекции
18 месяцев	1-я ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка 1-я ревакцинация против полиомиелита <sup>6</sup> Ревакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)
20 месяцев	2-я ревакцинация против полиомиелита <sup>6</sup>
6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита
7 лет	2-я ревакцинация против дифтерии, столбняка <sup>7</sup> Ревакцинация против туберкулеза (БЦЖ) <sup>8</sup>
14 лет	3-я ревакцинация против дифтерии, столбняка <sup>7</sup> 3-я ревакцинация против полиомиелита <sup>6</sup>
Взрослые от 18 лет	Ревакцинация против дифтерии, столбняка – каждые 10 лет от момента последней ревакцинации

Категория и возраст	Наименование профилактической прививки
Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	Вакцинация против гепатита В <sup>9</sup>
Дети 1–18 лет, женщины 18–25 лет (включительно) не болевшие, не привитые, привитые однократно против краснухи, не имеющие сведений о профилактических прививках против краснухи	Вакцинация против краснухи
Дети 1–18 лет и взрослые до 35 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно против кори	Вакцинация против кори <sup>10</sup>
Дети с 6-ти месячного возраста, учащиеся 1–11 классов; обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы); беременные женщины; взрослые старше 60 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в т.ч. с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением	Вакцинация против гриппа

1. Первая, вторая и третья вакцинации проводятся по схеме 0–1–6 (1 доза – в момент начала вакцинации, 2 доза – через месяц после 1 прививки, 3 доза – через 6 месяцев от начала вакцинации), за исключением детей, относящихся к группам риска, вакцинация против вирусного гепатита В которых проводится по схеме 0–1–2–12 (1 доза – в момент начала вакцинации, 2 доза – через месяц после 1 прививки, 2 доза – через 2 месяца от начала вакцинации, 3 доза – через 12 месяцев от начала вакцинации).
2. Вакцинация проводится вакциной для профилактики туберкулеза для щадящей первичной вакцинации (БЦЖ-М); в субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом – вакциной для профилактики туберкулеза (БЦЖ).
3. Вакцинация проводится детям, относящимся к группам риска (родившимся от матерей носителей HBsAg, больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности, не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества, из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым вирусным гепатитом В и хроническими вирусными гепатитами).
4. 1-я и 2-я вакцинации проводятся инактивированной полиомиелитной вакциной.
5. Вакцинация проводится детям, относящимся к группам риска (с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающим иммуносупрессивную терапию; детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией; детям с ВИЧ-инфекцией; детям, находящимся в домах ребенка).
6. Третья вакцинация и последующие ревакцинации против полиомиелита проводятся детям вакциной для профилактики полиомиелита (живой); детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, детям с ВИЧ-инфекцией, детям, находящимся в домах ребенка – вакциной для профилактики полиомиелита (инактивированной).
7. 2-я ревакцинация проводится анатоксинами с уменьшенным содержанием антигенов.

8. Ревакцинация проводится вакциной для профилактики туберкулеза (БЦЖ).
9. Вакцинация проводится детям и взрослым, ранее не привитым против вирусного гепатита В, по схеме 0–1–6 (1 доза – в момент начала вакцинации, 2 доза – через месяц после 1 прививки, 3 доза – через 6 месяцев от начала вакцинации).
10. Интервал между первой и второй прививками должен составлять не менее 3 месяцев.

## Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приложение № 2 к приказу Минздрава РФ от 21 марта 2014 г. № 125н)

Прививки	Контингенты, подлежащие обязательной вакцинации
Против туляремии	Население, проживающее на энзоотичных по туляремии территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: - сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; - по лесозаготовке, расчистке леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя туляремии
Против чумы	Население, проживающее на энзоотичных по чуме территориях. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы
Против бруцеллеза	В очагах козье-овечьего типа лица, выполняющие следующие работы: - по заготовке, хранению, обработке продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом; - по убою скота, больного бруцеллезом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов; Животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу; Лица, работающие с живыми культурами возбудителя бруцеллеза
Против сибирской язвы	Лица, выполняющие следующие работы: - зооветработники и др., профессионально занятые предубойным содержанием скота, а также убоем, снятием шкур и разделкой туш; - сбор, хранение, транспортировка и первичная переработка сырья животного происхождения; - сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные на энзоотичных по сибирской язве территориях; Лица, работающие с материалом, подозрительным на инфицирование возбудителем сибирской язвы.
Против бешенства	С профилактической целью иммунизируют лиц, имеющих высокий риск заражения бешенством: - лица, работающие с «уличным» вирусом бешенства; - ветеринарные работники, егеря, охотники, лесники; Лица, выполняющие работы по отлову и содержанию животных



Прививки	Контингенты, подлежащие обязательной вакцинации
Против лептоспироза	<p>Лица, выполняющие следующие работы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, на энзоотичных по лептоспирозу территориях;</li> <li>- по убою скота, больного лептоспирозом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов;</li> <li>- по отлову и содержанию безнадзорных животных.</li> </ul> <p>Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лептоспироза</p>
Против клещевого энцефалита	<p>Население, проживающее на энзоотичных по клещевому энцефалиту территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промышленные, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные;</li> <li>- по лесозаготовке, расчистке леса, зон оздоровления и отдыха населения;</li> </ul> <p>Лица, работающие с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита</p>
Против лихорадки Ку	<p>Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания лихорадкой Ку скота, а также на энзоотичных территориях.</p> <p>Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сельскохозяйственной продукции на энзоотичных территориях по лихорадке Ку.</p> <p>Лица, работающие с живыми культурами возбудителей лихорадки Ку.</p>
Против желтой лихорадки	<p>Лица, выезжающие за рубеж в энзоотичные по желтой лихорадке районы.</p> <p>Лица, работающие с живыми культурами возбудителя желтой лихорадки.</p>
Против холеры	<p>Лица, выезжающие в неблагополучные по холере страны (регионы).</p> <p>Население субъектов РФ в случае осложнения по холере эпидобстановки в сопредельных странах, а также на территории РФ</p>
Против брюшного тифа	<p>Лица, занятые в сфере коммунального благоустройства, (работники канализационных сетей, сооружений и оборудования, а также предприятий по санитарной очистке населенных мест – сбор, транспортировка и утилизация бытовых отходов);</p> <p>Лица, работающие с живыми культурами возбудителей брюшного тифа.</p> <p>Лица, выезжающие в гиперэндемичные по брюшному тифу страны (регионы).</p> <p>Население, проживающее на территориях с хроническими водными эпидемиями брюшного тифа. Лица, выезжающие в гиперэндемичные по брюшному тифу страны (регионы).</p> <p>Контактные лица в очагах брюшного тифа по эпидпоказаниям.</p> <p>По эпидпоказаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую вакцинацию населения.</p>

---

Против вирусного гепатита А	<p>Лица, проживающие в регионах, неблагоприятных по заболеваемости гепатитом А, а также лица, подверженные профессиональному риску заражения (медицинские работники, сферы обслуживания населения, занятые на предприятиях пищевой промышленности, а также обслуживающие водопроводных и канализационных сооружения, оборудование и сети).</p> <p>Лица, выезжающие в неблагополучные страны (регионы), где регистрируется вспышечная заболеваемость гепатитом А.</p> <p>Контактные в очагах гепатита А</p>
Против шигеллеза	<p>Работники медицинских организаций (их структурных подразделений) инфекционного профиля.</p> <p>Лица, занятые в сфере общественного питания и коммунального устройства.</p> <p>Дети, посещающие детские учреждения и отъезжающие в организации, осуществляющие лечение, оздоровление и(или) отдых (по показаниям); По эпидпоказаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения.</p> <p>Прививки предпочтительно проводить перед сезоном подъема заболеваемости.</p>
Против менингококковой инфекции	<p>Дети и взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококком А или С серогруппы.</p> <p>Вакцинация проводится в эндемичных регионах а также в случае эпидемии, вызванной менингококком серогруппы А или С.</p> <p>Лица, подлежащие призыву на военную службу.</p>
Против кори	<p>Контактные лица без ограничения возраста из очагов заболевания, ранее не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о прививках против кори или привитые однократно.</p>
Против гепатита В	<p>Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против гепатита В.</p>
Против дифтерии	<p>Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против дифтерии.</p>
Против эпидпаротита	<p>Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против эпидемического паротита.</p>
Против полиомиелита	<p>Контактные в очагах полиомиелита, в том числе вызванного диким полиовирусом (или при подозрении на заболевание):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- дети с 3 мес. до 18 лет и медработники однократно;</li><li>- дети, прибывшие из эндемичных (неблагополучных) по полиомиелиту стран (регионов) – 3 мес. –15 лет однократно (при наличии достоверных данных о предшествующих прививках) или трехкратно (при их отсутствии);</li></ul>

---

Прививки	Контингенты, подлежащие обязательной вакцинации
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- лица без определенного места жительства (при их выявлении) – с 3 мес. до 15 лет однократно (при наличии достоверных данных о предшествующих прививках) или трехкратно (при их отсутствии);</li> <li>- лица, контактировавшие с прибывшими из эндемичных (неблагополучных) по полиомиелиту стран (территорий) – с 3 мес без ограничения возраста однократно;</li> <li>- лица, работающие с живым полиовирусом, с материалами, инфицированными (потенциально инфицированными) диким полиовирусом – без ограничения возраста однократно при приеме на работу.</li> </ul>
Против пневмококковой инфекции	Дети в возрасте от 2 до 5 лет, взрослые групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, а также лиц старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких
Против ротавирусной инфекции	Дети для активной иммунизации с целью профилактики заболеваний, вызванных ротавирусной инфекцией
Против ветряной оспы	Дети и взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, ранее не привитые и не болевшие ветряной оспой
Против гемофильной инфекции	Дети, не привитые на первом году жизни против гемофильной инфекции

## **10. Рекомендации по выбору антибиотиков у детей для лечения наиболее распространенных инфекций верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред)**

Несмотря на сходство у детей и взрослых нозологических форм ИДП и связанных с ними инфекционных патогенов, рекомендации по рациональному применению антимикробных средств в амбулаторной практике у детей выделены отдельно в связи с большей частотой и ролью вирусных инфекций, большим риском развития бактериальных осложнений, особенностями носительства условно-патогенной флоры и, в ряде случаев, большей частотой резистентных штаммов.

Однако, из-за недостаточного числа контролируемых исследований у детей, обосновывающих тактику рациональной антибактериальной тера-

пии, включая режим дозирования, при составлении рекомендаций принимаются во внимание данные, полученные у взрослых пациентов.

При лечении острых респираторных инфекций в амбулаторных условиях перед педиатрами стоят два блока проблем: диагностические, связанные с необходимостью улучшения дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных инфекций, улучшения диагностики наличия бета-гемолитического стрептококка группы А при остром тонзиллите и диагностики атипичных инфекций при пневмонии и бронхите, а также терапевтические, среди которых – обоснованность назначения АБП и выбор препарата I линии.

Амбулаторно могут лечиться дети с нетяжелыми ИДП, в то время как тяжелые ИДП подлежат стационарному лечению вне зависимости от возраста детей. В представленных рекомендациях основное внимание уделено рациональной антибиотикотерапии в амбулаторной практике нетяжелых ИДП у детей.

Среди острых инфекций дыхательных путей (ИДП) – выделяют инфекции нижних (ИНДП – пневмония, бронхит, бронхиолит) и верхних дыхательных путей (ИВДП – отит, риносинусит, тонзиллит, эпиглоттит). Основными возбудителями острых ИДП у детей являются вирусы (вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и др.). Роль бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) в этиологии ИДП варьирует у отдельных нозологических форм и зависит от возраста.

ИДП являются ведущей причиной назначения детям антибиотиков. Традиционным аргументом в пользу назначения антибиотиков при ИДП являлась необходимость профилактировать развитие бактериальных осложнений на фоне вирусных инфекций. Однако каких-либо убедительных данных о высокой профилактической эффективности антибиотиков при вирусных инфекциях нет, при этом исторически сложившуюся практику антибактериальной терапии следует признать избыточной.

К хорошо известным негативным последствиям избыточного применения антибиотиков (селекция резистентности, нежелательные реакции, неоправданные финансовые затраты) следует добавить появившиеся в последнее время данные о возможной связи между приемом антибиотиков в раннем детском возрасте и накоплением избыточного веса в более старшем возрасте [1, 2]. Вероятность такой корреляции подтверждается многолетним опытом использования антибиотиков в качестве стимуляторов роста животных в сельском хозяйстве [3].

Перечисленные факты обосновывают необходимость разработки и внедрения подходов к антибактериальной терапии ИДП, которые бы позволили существенно сократить назначение антибиотиков и выделить группы пациентов, как реально нуждающихся в этих препаратах, так и тех, которым назначение антибиотиков нецелесообразно. Такие подходы, в частности, реализованы в рекомендациях по назначению антибиотиков Национального института здравоохранения и клинического мастерства Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) и Научного центра здоровья детей (РФ, Москва) [4, 5].

Анализ результатов контролируемых клинических испытаний позволил выделить среди ИДП нозологические формы, при которых в значительной части случаев назначения антибиотиков можно избежать. К этим нозологическим формам относятся:

- острый средний отит (ОСО);
- острый тонзиллит;
- острый ринит/острый риносинусит;
- острый бронхит.

На основании оценки показателей, доступных в амбулаторных условиях, а также индивидуальных особенностей пациентов и/или их родителей лечащий врач может выбрать одну из стратегий:

- немедленно назначить антибактериальную терапию;
- рекомендовать выжидательную тактику;
- рекомендовать лечение без назначения антибиотиков.

Важно предоставить в доступной форме родителям пациентов информацию о естественном течении ИДП, реальных преимуществах и потенциальных нежелательных реакциях, связанных с назначением антибиотиков. Предполагается, что окончательное решение о стратегии применения антибиотиков принимается совместно врачом и родителями пациентов.

В недавно опубликованном систематическом Кокрановском обзоре при отите, тонзиллите и бронхите сравнивали эффективность стратегий немедленного, отложенного назначения антибиотиков и ведения пациентов (взрослых и детей) без антибиотиков [6]. В результате, было показано, что по динамике лихорадки, болевого синдрома между стратегиями различий не было. Незначительное преимущество антибиотиков было выявлено в отношении болевого синдрома при остром отите. Следует, однако, отметить, что удовлетворенность результатами лечения у пациентов или их родителей была выше при немедленном назначении антибиотиков (92%), чем при отложенном (87%) или при ведении без антибиотиков (83%).

## 10.1. Острый средний отит

Острый средний отит (ОСО) относится к наиболее распространенным заболеваниям у детей и, соответственно, показаниям для назначения антибиотиков, однако в силу преимущественно легкого течения и высокой частоты спонтанного разрешения (естественная длительность заболевания составляет 4 дня) оценить истинную распространенность заболевания в нашей стране достаточно сложно, тем более что диагностика ОСО в амбулаторных условиях часто осуществляется по клиническим признакам, без отоскопического подтверждения.

Острый средний отит – самое частое осложнение ОРВИ, его развитию наиболее подвержены дети. Он диагностируется у 65% грудных детей и 85% детей в возрасте до 3 лет, причем более половины детей переносят отит повторно. В России частота ОСО у детей от 6 месяцев до 5 лет составляет 27 000 на 100 000 в год [7].

ОСО является нозологической формой, в этиологии которой бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, редко – *Moraxella catarrhalis*) играют значительную роль, что может служить обоснованием для назначения антибактериальной терапии. Целесообразность и тактика назначения антибиотиков при ОСО являлись объектом многочисленных исследований, в том числе и сравнительно недавно выполненных в США [8] и Финляндии [9]. Результаты большинства из них суммированы в мета-анализах и Кокрановских обзорах, последний из которых был опубликован в 2013 г. [10]. Анализ его результатов представляет наибольший интерес.

По данным обзора, антибиотики не влияли на выраженность болевого синдрома в течение первых 24 часов после их назначения, но на 2–3-й день частота болевого синдрома снижалась. При этом для достижения эффекта у одного ребенка получать антибиотики должны были 20 детей (number needed to treat for an additional beneficial outcome – NNTB). Антибиотики не оказывали влияния на динамику отоскопической картины. В то же время назначение антибиотиков снижало вероятность перфорации барабанной перепонки (NNTB = 33) и развитие контралатерального отита (NNTB = 11). Нежелательные реакции развивались у 1 из 14 детей, получавших антибиотики (number needed to treat for an additional harmful outcome – NNTH). Наибольший эффект антибиотики проявляли у детей младше 2 лет, а также у пациентов с двусторонним отитом и отореей.

Опыт отложенного назначения антибиотиков накоплен в Нидерландах и Дании, результаты отдельных клинических исследований оказались не-

однозначны. В ряде случаев были выявлены преимущества немедленного назначения антибиотиков по сравнению с отложенным [11–13].

### Тактика антибактериальной терапии при ОСО

Возраст	ОСО с отореей	Одно- или двусторонний ОСО, тяжелого течения <sup>†</sup>	Двусторонний ОСО без оторей	Односторонний ОСО без оторей
До 6 мес	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия
От 6 мес. до 2 лет**	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение***
2 года и старше	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение***	Антибактериальная терапия или наблюдение***

\* критерии тяжести течения предполагают наличие выраженной интоксикации, выраженный болевой синдром, персистирование симптомов >24 часов, несмотря на симптоматическую терапию, и температуры  $\geq 39$  °C;

\*\* для детей с установленным диагнозом ОСО;

\*\*\* при условии наличия взрослого, адекватно оценивающего состояние ребенка, при возможности контакта с врачом, при доступности автотранспорта.

Выбор антибиотиков для лечения ОСО определяется этиологией и уровнем антибиотикорезистентности возбудителей (Таблица 10.1). Эти вопросы были рассмотрены выше, в 2.1.

Таблица 10.1. Выбор антибактериального препарата при ОСО у детей

Основной возбудитель	Терапия выбора	Препараты II линии	Препараты III линии****	Примечания
<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 40–90* мг/кг/сут в 3 приема	Амоксициллин/ клавуланат ** внутри 45–60 мг/кг в 3 приема Цефтриаксон*** внутримышечно 50–75 мг/кг 1–2 раза в сутки	Джозамицин	Длительность терапии – 10 дн. у детей <5 лет, 5–7 дн. у детей >5 лет. Для азитромицина – 3 дн. Для цефтриаксона – возможно однократное введение
<i>H. influenzae</i>			внутри 40–50 мг/ кг в сутки в 2–3 приема	
<i>M. catarrhalis</i>			Азитромицин внутри 10 мг/кг в сутки в 1 прием Кларитромицин внутри 15 мг/кг в сутки в 2–3 приема	

\* 60–90 мг/кг/сут в 2–3 приема *per os* для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.

\*\* При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев;

\*\*\* При отсутствии эффекта от приема амоксициллина или тяжелом течении.

\*\*\*\* При аллергии к бета-лактамам – макролиды, преимущественно 16-членные (джозамицин)

Препаратом I линии для лечения ОСО однозначно является амоксициллин. Необходимость назначения других антибиотиков (препараты II и III линии) возникает в случаях, указанных под Таблицей 10.1.

Вопрос о выборе дозы амоксициллина окончательно не решен. При ОСО, вызванным штаммами пневмококков с МПК амоксициллина менее 2.0 мкг/мл, суточная доза антибиотика должна составлять 45–60 мг/кг/сутки, при ОСО, вызванным штаммами пневмококков с МПК амоксициллина более 2.0 мкг/мл, суточная доза антибиотика должна составлять до 90 мг/кг [14, 15, 16]. Для более детального обоснования режимов дозирования амоксициллина необходимы локальные исследования об уровне резистентности пневмококков.

Основным альтернативным антибиотиком (препаратом II линии) при ОСО должен быть амоксициллин/клавуланат (в дозе 45–90 мг/кг/сутки по амоксициллину). В случае тяжелого течения или при неудаче первого курса лечения целесообразно рассмотреть возможность применения парентерального цефалоспорино III поколения – цефтриаксона (75 мг/кг/сут).

Макролидные антибиотики в связи с быстрым ростом резистентности к ним стрептококков являются препаратами III линии и назначаются лишь при наличии аллергии к пенициллинам. Недавно появившиеся данные о более быстром росте устойчивости *S. pneumoniae* к 14–15-членным макролидам (азитромицину, кларитромицину), уровень резистентности к которым в Москве и С.-Петербурге превысил допустимый и достиг 26% и 30,8%, а к 16-членным – 14,8% и 20%, являются основанием для выбора в пользу 16-членных макролидов (джозамицин) в регионах с высоким уровнем резистентности, а также в регионах, где отсутствуют сведения о сохранении чувствительности к указанным препаратам [17, 18]. Присутствующий в клинических рекомендациях Американской академии педиатрии клиндамицин следует применять с осторожностью из-за риска возможных осложнений.



## 10.2. Острый ринит / острый риносинусит

Острый ринит и острый риносинусит относятся к частым нозологическим формам ИВДП, приблизительно в равной степени поражающим детей и взрослых. Рецидивирующий острый синусит и хронический синусит в данном документе не рассматриваются.

Ведущими признаками острого ринита и острого риносинусита являются жалобы на заложенность носа и наличие отделяемого из носа различного характера (от слизистого до гнойного). Острый ринит – вирусное заболевание, хотя у части больных можно выделить *H. influenzae*, *M. catarrhalis* или *S. pneumoniae* со слизистой носа. Естественная длительность острого ринита обычно не превышает 10 дней, заболевание характеризуется слизистым отделяемым из носа, а также частым одновременным наличием симптомов тонзиллита и/или бронхита. Клинические исследования не выявили какого-либо влияния применения антибиотиков на скорость разрешения клинической симптоматики при остром рините.

От 9 до 21% всех назначений АБП у детей связаны с острым риносинуситом, который ошибочно принимают за бактериальный. Проблема усугубляется тем, что риносинусит может развиваться не только у детей старше 3 лет, как полагали ранее, но и у детей раннего возраста. В настоящее время установлено, что решетчатые пазухи присутствуют у ребенка с рождения, а верхнечелюстные формируются в 1-й год жизни [19]. Гнойные синуситы у детей до 3 лет в 94,7% случаев протекают бурно с первого дня болезни, с отеком щеки и/или глазницы, с осложнениями, среди которых гнойно-септические орбитальные осложнения регистрируют в 10–22%, а внутричерепные осложнения – в 2,1% случаев [20].

Современные международные руководства выделяют следующие диагностические критерии острого бактериального риносинусита (ОБРС) у детей [19, 21]:

- симптомы инфекции ВДП не купируются или отсутствует положительная динамика в течение  $\geq 10$  дней;
- выраженные симптомы (высокая лихорадка, гнойное отделяемое из носа, значительное нарушение общего состояния) на момент начала заболевания, которые персистируют в течение 3–4 дней, и имеется угроза гнойно-септических орбитальных процессов или внутричерепных осложнений;
- симптомы инфекции ВДП полностью или частично купируются в течение 3–4 дней, однако, в течение 10 дней от момента появления первых симптомов;

- отмечается рецидив (лихорадка, ринорея, кашель).

Однако, согласно классификации Европейского руководства по риносинуситу и назальному полипозу после 10-го дня болезни (при сохранении или усилении симптоматики) риносинусит считается поствирусным, и лишь у небольшой части этих пациентов развивается острый бактериальный риносинусит (ОБРС) [22].

Общество по инфекционным болезням США (IDSA) рекомендует устанавливать диагноз ОБРС при наличии как минимум 2 больших и  $\geq 2$  малых признаков [21].

#### Диагностические признаки острого бактериального риносинусита

Большие симптомы	Малые симптомы
Гнойные выделения из носа	Головная боль
Гнойные выделения по задней стенке глотки	Боль в околоушной области, чувство тяжести или давления
Заложенность носа или нарушение дыхания через нос	Неприятный запах изо рта
Чувство давления или распирания в области лица	Боль с иррадиацией в зубы
Боль в области лица	Кашель
Гипоосмия или аносмия	Лихорадка (для подострого и хронического синусита)
Лихорадка (для острого синусита)	Усталость

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа (ППН), к которому чаще всего прибегают при подозрении на острый риносинусит, в настоящее время не рекомендуется, так как не обладает достаточной чувствительностью для выявления осложнений (этмоидита или сфеноидита). Большую пользу приносит КТ [19, 21].

В соответствии с современными рекомендациями для подтверждения диагноза ОБРС в амбулаторной практике не требуется бактериологическое исследование содержимого околоносовых пазух. Однако в неподдающихся лечению случаях при определении этиологического спектра возбудителей диагностически значимым является обнаружение возбудителя в количестве  $\geq 10^4$  КОЕ/мл [19]. При этом материалом для исследования должно быть содержимое околоносовых пазух, полученное при пункции синуса, а не выделения или мазки из носа.

В этиологическом спектре возбудителей ОБРС основная роль принадлежит *S. pneumoniae* (30–66%), второе место по частоте занимает *H. influenzae* (20–30%), далее следует *M. catarrhalis* (12–28%) [23].

В последние годы обращено внимание на некоторые изменения в эти-

ологической структуре ОБРС, связанные с уменьшением частоты выделения пневмококка в тех регионах, где широко проводится вакцинация пневмококковой конъюгированной вакциной, и ростом частоты выделения *S. aureus* (10,1%) [24].

В большинстве случаев острый бактериальный риносинусит разрешается спонтанно, его естественная длительность составляет приблизительно 2,5 недели. Эксперты NICE считают, что и к острому риносинуситу может быть также применена либо выжидательная тактика, либо ведение без антибиотиков [5]. В результате проведенных относительно недавно исследований установлено, что для получения эффекта у одного ребенка с острым риносинуситом антибиотики необходимо назначить в 5 случаях [25–27]. Однако при использовании жестких критериев диагностики острого бактериального риносинусита (близких к приведенным выше) спонтанное разрешение заболевания происходит значительно реже, чем выздоровление на фоне антибактериальной терапии [26]. На основании этих данных IDSA рекомендует назначать антибактериальную терапию при установлении диагноза острый бактериальный риносинусит [21].

Таким образом, в настоящее время точка зрения о целесообразности назначения антибиотиков при установлении диагноза острый бактериальный риносинусит представляется более обоснованной.

На основании анализа имеющихся данных можно рекомендовать следующий алгоритм принятия решения о необходимости назначения антибиотика при остром рините и риносинусите:

1. Дифференцировка острого ринита и острого бактериального риносинусита на основании вышеуказанных критериев диагностики ОБРС.
2. При выявлении острого ринита: лечение без назначения антибиотиков, разъяснение пациентам и/или их родителям нецелесообразности применения этих препаратов.
3. При выявлении острого бактериального риносинусита: назначение антибиотиков.

В большинстве зарубежных рекомендаций выбор АБП при ОБРС основывается на степени тяжести болезни, предшествующей АБТ и данных о резистентности основных возбудителей. В качестве препаратов I линии при ОБРС рассматривают амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. В рекомендациях IDSA преимущество отдано амоксициллину/клавуланату на основании данных о возрастании этиологической значимости *H. influenzae*, продуцирующей бета-лактамазы.

В соответствии с рекомендациями IDSA 2012 г. для лечения детей с легким и среднетяжелым ОБРС препаратом I линии должен быть амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколения.

Отказ американских экспертов от амоксициллина мотивирован высокой частотой ( $\geq 10\%$ ) выделения пенициллинорезистентных пневмококков, бета-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* и моракселл. При этом для преодоления барьера резистентности доза амоксициллина/клавуланата должна быть увеличена до 90 мг/кг/сутки внутрь в 2 приема. В России эта рекомендация правомерна для регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах или леченых антибиотиками в последние 3 месяца.

Поскольку, как было отмечено в 2.1.2, в Российской Федерации нет данных о широком распространении *H. influenzae*, продуцирующей бета-лактамазы, в качестве средства I линии следует рассматривать амоксициллин.

Высокий уровень резистентности (около 30%) пневмококков к макролидам в США повлек за собой отказ от их использования в качестве эмпирической антибактериальной терапии. В Российской Федерации макролиды пока сохранены при лечении ОБРС как препараты III линии при аллергии к бета-лактамам, хотя в таких регионах, как Москва и Санкт-Петербург, от применения 14- и 15-членных макролидов следует отказаться. Рекомендация IDSA 2012 г. по использованию левофлоксацина как альтернативного препарата при лечении ОБРС не может быть принята в России из-за возрастных ограничений (с 18 лет) для детей.

При выборе антибактериального препарата при ОБРС у детей препаратом I линии является амоксициллин (Таблица 10.2). При остром гнойном синусите у детей младшего возраста целесообразно парентеральное введение амоксициллина/клавуланата или цефтриаксона. Однако дети этого возраста с гнойным синуситом лечатся, как правило, в стационаре.

Необходимость в назначении альтернативных антибиотиков (препаратов II–III линии) возникает при приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев, при неудаче лечения амоксициллином и у пациентов с аллергией к пенициллинам.

Препаратами II линии являются амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины III поколения. Последние можно назначить в случае гнойных гайморитов, при неэффективности амоксициллина и амоксициллина/клавуланата [28]. Как и в случае ОСО, при наличии аллергии к бета-лактамам используются препараты III линии: один из 16-членных макролидов (джо-

замицин). Остальные (14-15-членные) макролиды при высоком или неустановленном уровне резистентности стрептококков у детей использовать нецелесообразно.

Длительность курсовой антибиотикотерапии у детей при ОБРС должна составлять 10–14 дней, в отличие от взрослых пациентов, у которых допускаются 5–7-дневные курсы терапии.

Таблица 10.2. Выбор антибактериального препарата при ОБРС у детей

Основной возбудитель	Терапия выбора	Препараты II линии	Препараты III линии****	Примечания
<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 40–90*	Амоксициллин/ клавуланат **	Джозамицин внутри 40–50 мг/кг в сутки	Длительность терапии 10 дней у детей моложе 5 лет 5–7 дней у детей моложе 5 лет Для азитромицина – 3 дня Для цефтриаксона возможно однократное введение
<i>H. influenzae</i>		внутри 45–90 мг/кг (по амоксициллину) в 3 приема	в 2–3 приема	
<i>M. catarrhalis</i>		внутри 8 мг/кг в сутки в 1–2 приема***	Азитромицин внутри 10 мг/кг в сутки в 1 прием	
		Цефтриаксон*** внутримышечно 75 мг/кг 1–2 раза в сутки	Кларитромицин внутри 15 мг/кг в сутки в 2–3 приема	

\* 60–90 мг/кг/сут в 2–3 приема *per os* для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.

\*\* При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев; при отсутствии эффекта от приема амоксициллина.

\*\*\* В случае гнойных гайморитов, при неэффективности амоксициллина и амоксициллина/клавуланата.

\*\*\*\* При аллергии к бета-лактамам – макролиды, преимущественно 16-членные (джозамицин).

### 10.3. Острый тонзиллит

Острым тонзиллитом называется эпизод острого воспаления преимущественно небных миндалин, а также окружающей их ткани, протекающий с отеком, гиперемией, обычно с наличием экссудата на миндалинах. Заболевание часто сопровождается повышением температуры тела и реакцией регионарных лимфатических узлов. Основными возбудителями острого тонзиллита являются аденовирусы и энтеровирусы, вирус Эпштейна-Барр, реже – другие респираторные вирусы.

Основными бактериальными патогенами являются стрептококки, прежде всего,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), намного реже

– стрептококки других групп (С и G). К редким бактериальным возбудителям тонзиллита относятся *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae* и др. За редкими исключениями в перечисленных случаях необходимости в антибактериальной терапии не возникает.

Оценить частоту стрептококкового тонзиллита в России сложно из-за недостаточного уровня рутинной лабораторной диагностики. Кроме этого, частота стрептококкового тонзиллита сильно варьирует в зависимости от сезона и внешних условий, таких как скученность в организованных коллективах.

Исследование этого вопроса на педиатрическом участке в течение двух лет показало, что частота острых тонзиллитов составляет 84 на 1000 детей. Стрептококковая этиология, определенная с помощью экспресс-теста, составила 7,3 на 1000 (8,8%). Стрептококковый тонзиллит встречался практически лишь у детей старше 5 лет [29].

Пропущенная или неадекватно леченная БГСА-инфекция опасна развитием гнойных осложнений вскоре после начала заболевания (лимфаденит, перитонзиллярный и заглоточный абсцессы, отит и синусит) и в более поздние сроки – острой ревматической лихорадкой, острым гломеруло-нефритом. Поэтому многие педиатры предпочитают лечить детей с острым тонзиллитом антибактериальными препаратами, априори принимая этиологию тонзиллита как бактериальную.

Носителями *S. pyogenes* в регионах с умеренным климатом являются около 20% детей школьного возраста, в то время как в жарких странах их число превышает 40%. С возрастом происходит увеличение частоты заселения ротоглотки условно-патогенной флорой. В микробиоте слизистой оболочки глотки даже часто болеющих детей 8–10 лет на долю БГСА приходится не более 3,84% [30, 31].

Носительство *S. pyogenes* не сопровождается иммунопатологическими реакциями и, как правило, не нуждается в проведении антибактериальной терапии, за исключением случаев ревматической лихорадки у больного или членов его семьи [32].

Выявление пациентов со стрептококковым тонзиллитом, реально нуждающихся в антибактериальной терапии, является актуальной проблемой. Способность антибиотиков предотвращать развитие ревматической лихорадки была показана в исследованиях 50–60-х гг. [33]. Антибиотики незначительно снижают частоту таких редких осложнений, как отит и перитонзиллярный абсцесс. Для предотвращения одного случая перитонзил-

лярного абсцесса необходимо назначить антибиотики 50–200 пациентам [34, 35].

Получившая широкое распространение клиническая шкала McIsaac имеет низкую диагностическую значимость для стрептококкового тонзиллита. Даже при максимальном количестве баллов, согласно шкале, БГСА-инфекцию можно подозревать лишь с вероятностью не более 53%, а ее специфичность составляет всего  $\leq 9\%$  [36]. В дифференциальной диагностике с вирусными тонзиллитами помогает наличие катаральных явлений (конъюнктивит, затрудненное носовое дыхание), в то время как у больных БГСА-тонзиллитом (или при смешанной инфекции) катаральные явления наблюдаются не более чем в 10% случаев [37].

Повышение уровня маркеров воспаления само по себе не может быть критерием диагностики бактериального тонзиллита и, следовательно, поводом к назначению антибактериальной терапии. Так, при тонзиллитах, вызванных аденовирусами и вирусом Эпштейна-Барр, у трети детей лейкоцитоз превышает  $15 \times 10^9/\text{л}$ ; а уровень СРБ 30–60 мг/л выявлен у каждого четвертого ребенка и выше 60 мг/л – у трети больных. Уровни прокальцитонина выше 2 нг/мл отмечены в половине случаев [37, 38].

Микробиологическое исследование мазков со слизистой оболочки из рото- или носоглотки не всегда доступно врачу амбулаторной практики и имеет ряд недостатков, связанных с длительностью получения результатов, а также возможностью ложно-положительных результатов в связи с распространенным у детей носительством условно-патогенных возбудителей.

Прогресс в выявлении пациентов, нуждающихся в антибактериальной терапии, связан с использованием быстрых тестов для выявления стрептококковых антигенов в материале с небных миндалин. Диагностика стрептококковой инфекции стала возможной у постели больного в течение 5–10 минут. Лицензированный в России Стрептатест позволяет расширить экспресс-диагностику стрептококкового антигена в амбулаторной практике. С учетом очень низкой частоты стрептококкового тонзиллита у детей 0–4 лет при отсутствии контакта с больным тонзиллитом, а также признаков абсцедирования экспресс-тест можно не выполнять.

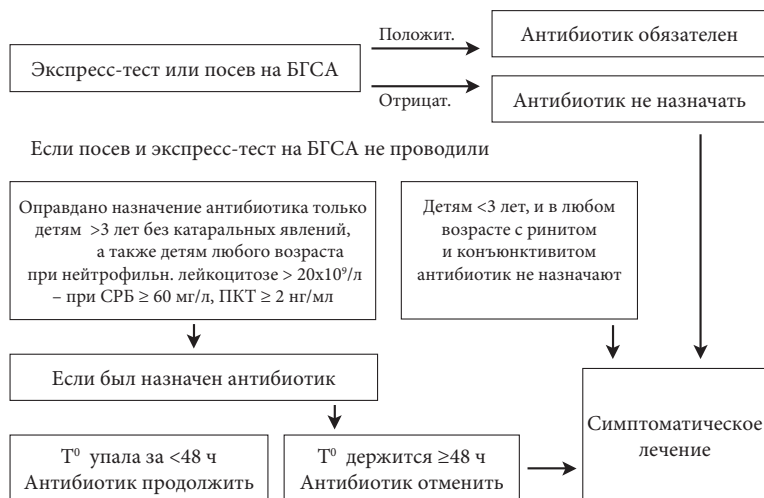
Тактика применения клинических критериев диагностики стрептококкового тонзиллита во многом основана на результатах сравнительных исследований с лабораторными тестами [39, 40]. Стрептококковый тонзиллит получает лабораторное подтверждение приблизительно у 50–60% пациентов с максимальным индексом McIsaac = 5; у 40% – при индексе = 3 или 4; у 27% – при индексе = 2 и у 1% – при индексе = 1. В литературе об-

суждается несколько стратегий антибактериальной терапии тонзиллита, основанных на:

- бактериологическом исследовании;
- детекции стрептококкового антигена;
- детекции антигена и бактериологическом исследовании при отрицательном результате;
- использовании клинических критериев и избирательном использовании бактериологического метода и детекции антигена.

У детей оправдал себя следующий алгоритм ведения больного с острым тонзиллитом.

### Алгоритм лечения острого тонзиллита



Препаратами I линии при лечении стрептококкового тонзиллита являются бета-лактамы, поскольку устойчивости возбудителя к антибиотикам этой группы не описано. Все национальные и международные рекомендации в качестве препарата I линии для лечения острого тонзиллита рекомендуют феноксиметилпенициллин [41]. Основными аргументами в его пользу является хорошая изученность безопасности и узкий спектр действия. Однако эффективность феноксиметилпенициллина зависит от соблюдения условий приема препарата (за час до еды или через 2 часа после еды). Амоксициллин демонстрирует равную эффективность с феноксиметилпенициллином и, во многом, благодаря отсутствию зависимости биодоступности препарата от приема пищи, лучшим органолептическим свойствам и меньшей кратности приема, рассматривается как основной препарат для детей [42].



**Таблица 10.3. Выбор антибактериального препарата при стрептококковом тонзиллите у детей**

Основной возбудитель	Терапия выбора	Препараты II линии*	Препараты III линии***	Примечания
<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин внутри 45–60 мг/кг в 3 приема Феноксиметил-пенициллин внутри 25–50 мг/кг 3–4 раза в сутки	Цефиксим внутри 8 мг/кг в сутки в 1–2 приема**	Джозамицин внутри 40–50 мг/кг в 2–3 приема Азитромицин внутри 12 мг/кг в сутки в 1 прием Кларитромицин внутри 15 мг/кг в сутки в 2–3 приема	Длительность терапии – 10 дней Для азитромицина – 5 дней

\* При приеме антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев; при отсутствии эффекта от приема амоксициллина.

\*\* При невозможности дифференцировать стрептококковый тонзиллит с инфекционным мононуклеозом, при нетяжелых аллергических реакциях на пенициллиновые препараты в анамнезе.

\*\*\* При аллергии к бета-лактамам – макролиды, преимущественно 16-членные (джозамицин).

Цефалоспорины являются препаратами II линии. Цефиксимом можно воспользоваться, если острый тонзиллит трудно дифференцировать с инфекционным мононуклеозом и есть опасения появления кожной сыпи на амоксициллин, а также в случае нетяжелых аллергических реакций на пенициллиновые препараты в анамнезе.

Макролиды, линкозамиды следует использовать лишь у пациентов с аллергией к бета-лактамам как препараты III линии. В последние годы получены данные о быстром нарастании устойчивости *S. pyogenes* к макролидам. Так, если в 2011–2012 гг. в Москве число нечувствительных штаммов *S. pyogenes*, устойчивых к эритромицину, азитромицину, кларитромицину и клиндамицину составляло 4,9%, 6,5%, 2,8% и 2,4%, соответственно, то в 2013 – марте 2015 гг. эти цифры выросли более чем в 2 раза и составили для перечисленных антибиотиков 13,1%, 14,3%, 10,5% и 5,4%, соответственно [43]. Поэтому при необходимости назначения макролидов или отсутствии данных об уровне резистентности *S. pyogenes* к макролидам в регионе выбор сохраняется за 16-членными препаратами (джозамицин).

Клиндамицин следует применять с осторожностью из-за риска возможных осложнений. Эрадикацию пиогенных стрептококков удастся получить при применении бета-лактамов курсами длительностью 10 суток. Острый тонзиллит относится к немногим «амбулаторным» инфекциям, при кото-

рых существует реальная возможность лабораторной диагностики в виде тестов для быстрой детекции стрептококкового антигена в образцах с миндалин. Активное внедрение тестов экспресс-диагностики стрептококкового антигена является одной из первоочередных задач практического здравоохранения на современном этапе.

## 10.4. Острый бронхит и острый бронхиолит

Острый бронхит, являясь преимущественно вирусным заболеванием, занимает среди ИДП особое место из-за длительности естественного течения (3 недели). У 4–17% больных возможна атипичная природа заболевания [44, 45]. Длительное сохранение у детей кашля и других симптомов вызывает естественное беспокойство родителей. В значительной части случаев врачи поддаются их давлению и назначают необоснованную антибактериальную терапию, мотивируя это необходимостью профилактики «вторичной инфекции».

Однако данные контролируемых испытаний далеко не полностью подтверждают эту точку зрения. В последний из опубликованных Кокрановских обзоров включено 15 плацебо-контролируемых исследований (2618 пациентов). Несущественный эффект для антибиотиков в сравнении с плацебо был показан по таким показателям, как скорость общего клинического выздоровления, длительность сохранения кашля (для получения эффекта у одного пациента лечение должны были получить 6) и сохранение ночного кашля, изменения в рентгенологической картине [46].

Кроме острого вирусного бронхита, у детей существуют и другие причины для длительно сохраняющегося кашля, затрудняющие диагностику: микоплазменная инфекция и коклюш.

Для бронхита, вызванного *Mycoplasma pneumoniae*, характерна стойкая фебрильная температура при отсутствии токсикоза. Катаральные явления обычно скудные, но, как правило, имеется покраснение конъюнктив («сухой конъюнктивит»). При аускультации отмечают обилие крепитирующих и влажных мелкопузырчатых двусторонних хрипов. Однако, в отличие от вирусного бронхита, они часто асимметричны и преобладают в одном из легких. Нередки признаки бронхиальной обструкции, которая у детей школьного возраста, не имеющих аллергии или астмы в анамнезе, должна настораживать в отношении возможного микоплазмоза. Изменения в клиническом анализе крови незначительны. Без лечения температура и хрипы могут держаться до 2 недель.

Несмотря на то, что этиологическая роль атипичных возбудителей при бронхите невелика и атипичные инфекции не имеют тяжелого, жизнеугрожающего течения, опасения, связанные с возможной персистенцией атипичных возбудителей и заражением окружающих от бессимптомных носителей, побуждают врача к дополнительной лабораторной диагностике атипичных инфекций и назначению антибактериальной терапии при любом положительном результате, что делает очевидной проблему интерпретации результатов лабораторных исследований.

Не углубляясь в детальный разбор достоинств и недостатков существующих методов лабораторной диагностики микоплазменной инфекции, следует отметить высокую вероятность ошибок при исследовании одиночной сыворотки острой фазы инфекции с помощью серологического метода исследования (чувствительность – 52,3% и специфичность – 62,2%). Использование парных сывороток, одна из которых берется после 7 дня болезни, а вторая – в идеале, через 3–4 недели или не ранее чем через 10–14 дней, существенно повышает диагностическую значимость исследования, обеспечивая чувствительность – 60–80% и специфичность – 90–100% [47–49]. Однако даже при бронхите поздние сроки получения результата серологической диагностики являются серьезным недостатком для установления этиологии болезни.

Исследования последних лет с помощью ПЦР-диагностики в режиме реального времени установили редкое носительство *M. pneumoniae* среди бессимптомных детей и относительно короткий (+/-7 нед.) период персистенции возбудителя [48–50]. Поэтому современная позиция специалистов сводится к тому, что для диагностики ранней фазы микоплазменной инфекции предпочтительна ПЦР-диагностика или одновременное использование двух методов исследования (ПЦР и серологического) [47, 48]. Одновременное обнаружение IgM АТ к *M. pneumoniae* и ДНК возбудителя позволяет выявить большинство случаев микоплазменной инфекции при условии взятия сыворотки после 7 дня болезни.

Одной из ведущих причин сохранения кашля длительностью более 2–3 недель у детей в возрасте старше 5 лет является коклюшная инфекция, протекающая у привитых детей атипично, без характерных приступов и реприз, и не требующая лечения.

Алгоритм принятия решения о необходимости назначения антибиотика при остром бронхите может быть следующим:

1. При остром бронхите длительностью до 2 недель рекомендовать ведение без назначения антибиотиков\*.

2. При длительности кашля более 2 недель: выявление причин кашля и проведение соответствующей терапии, включая назначение антибиотиков при бактериальной этиологии.

*\* при условии исключения микоплазменной инфекции*

У детей в возрасте до 2 лет вирусные (чаще РС-вирус, реже - риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа и др.) инфекции нижних дыхательных путей часто протекают в виде бронхиолита, как правило, сопровождающегося явлениями обструкции бронхов, для которого в отличие от бактериальной пневмонии характерны не локальные, а разлитые двусторонние крепитирующие и/или мелкопузырчатые влажные хрипы и не типичны признаки ателектаза и легочной инфильтрации [51]. Клиника бронхиолита не зависит от вида вируса. Он встречается чаще, начиная с поздней осени до весны. Осложнение бронхиолита пневмонией наблюдается менее чем в 1% случаев.

Антибиотики при бронхиолите не показаны. Однако изредка их приходится назначать по поводу вторичной бактериальной инфекции (острый средний отит и т.д.). Показанием для назначения антибиотика может быть сохранение фебрильной температуры более 3 дней, нарастание интоксикации, появление на рентгенограмме массивного инфильтрата, но не усиление рисунка, наличие небольших ателектазов и зон гиповентиляции, которые обычны при вирусной инфекции. Эффективность и безопасность ведения детей с бронхиолитом и обструктивным бронхитом без антибиотиков доказана как в России, так и за рубежом [4].

## 10.5. Внебольничная пневмония

В российской педиатрии пневмония определяется как «острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме» [52]. Согласно рекомендациям Торакального общества Великобритании именно наличие инфильтрата на рентгенограмме подтверждает бактериальную этиологию пневмонии [53]. Такой подход позволяет исключить вирусные поражения нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит), не нуждающиеся в антибактериальном лечении.

Это определение отличается от используемого в США, согласно которому критерием диагноза пневмонии является «наличие признаков и симптомов пневмонии у ранее здорового ребенка», причем этиология большинства пневмоний у детей до 5 лет признается вирусной, не подлежащей

антибактериальной терапии, которая проводится только при наличии рентгенологического подтверждения инфильтрации [54].

Исследования, проведенные в трех регионах России, показали, что заболеваемость внебольничной пневмонией детей 6 мес.– 5 лет составляет 5,3 на 1000 в год [57]. Эти цифры согласуются с данными зарубежных авторов, использующих рентгенологические критерии диагностики [55], и на порядок меньше, чем приводится в упомянутых выше Рекомендациях США: 74–92 на 1000 детей 0–2 лет и 35–52 – на 1000 детей 3–6 лет [55].

Пневмонии принято разделять на нетяжелые и тяжелые. Тяжесть пневмонии обусловлена массивностью поражения, токсикозом и наличием осложнений [56]. Амбулаторно рекомендуется лечить нетяжелые пневмонии.

Этиологическая структура внебольничной пневмонии тесно связана с возрастом ребенка. У новорожденных детей пневмонии, как правило, обусловлены инфекциями, полученными от матери при рождении. У детей от 3 недель до 3 месяцев жизни самыми распространенными патогенами являются грамотрицательная флора (*E. coli* и другие энтеробактерии), *S. aureus* и вирусы. У больных в возрасте от 3 месяцев до 5 лет ведущая роль принадлежит *S. pneumoniae*, а у детей старше 5 лет возрастает роль *M. pneumoniae* и *Chlamydoiphila pneumoniae*, которые по частоте конкурируют с *S. pneumoniae* [54, 56–58].

Согласно последним данным этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей принципиально не изменилась. *S. pneumoniae* (до 40%) остается наиболее типичным из выявляемых бактериальных патогенов и часто рассматривается как ответственный за классическую пневмонию. *H. influenzae* тип В (HiB) и нетипируемые образцы являются редкими возбудителями пневмонии в развитых странах, как и стрептококки группы А, которые могут ассоциироваться с недавней ветряночной инфекцией в анамнезе. Во время эпидемий гриппа А возрастает этиологическая роль *Staphylococcus aureus*. Атипичные возбудители (особенно *M. pneumoniae*) ответственны почти за 20% пневмоний у дошкольников. Их роль значительно возрастает у детей старше 5 лет, особенно у школьников [59, 60]. Существенно участие вирусных ко-инфекций [53, 54, 57–59]. Однако изолированное обнаружение вирусов у больных пневмонией не является диагностически убедительным, тем более, когда речь идет о вирусах (риновирусы), часто обнаруживаемых у здоровых детей [61].

Эффективность лечения внебольничной пневмонии тесно связана с этиологической диагностикой, которая в амбулаторных условиях пред-

ставляется практически невыполнимой задачей. Микробиологическое исследование при нетяжелой внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов не показано. Маленькие дети редко отделяют мокроту. Несмотря на сложность получения образцов для исследования из нижних отделов дыхательных путей, к инвазивным методам получения биоматериала (плевральная пункция и пункция легочной ткани, трахеобронхоскопия), обеспечивающих наиболее достоверные результаты, прибегают редко даже в стационаре. Положительная культура крови, частая при инвазивных инфекциях, является редкостью при пневмонии. Быстрые тесты диагностики АГ возбудителей, которые могли бы быть полезными для амбулаторной практики, могут оказаться ложноположительными в связи с распространенной у детей транзиторной колонизацией условно-патогенными микроорганизмами эпителиальных клеток слизистой оболочки носоглотки. Кроме того, образцы, получаемые из верхних дыхательных путей для выявления вирусов и бактерий, не всегда связаны с микроорганизмами, размножающимися в альвеолах [59, 60].

Тем не менее, клинически и рентгенологически удастся выделить две основные группы: типичные пневмонии, вызванные кокковой флорой и *H. influenzae*, и атипичные, вызванные, главным образом, *M. pneumoniae*, реже – хламидиями.

Типичная бактериальная пневмония протекает с токсикозом при скудных физикальных симптомах. Для пневмоний, вызванных *M. pneumoniae* (обычно у детей старше 5 лет), характерен стойкий фебрилитет без выраженной интоксикации, наличие богатой аускультативной картины (обилие и асимметрия хрипов). И хотя не во всех случаях при первой встрече с больным можно поставить диагноз атипичной пневмонии, отсутствие эффекта от лечения бета-лактамами помогает уже через 24-48 часов провести смену препарата на макролид.

Выявление специфических IgM-АТ к *M. pneumoniae*, к которым наиболее часто прибегают на практике, не обеспечивает раннюю этиологическую диагностику болезни, поскольку они появляются не ранее 7 дня болезни, а иногда – гораздо позже. В исследовании Nilsson AC с соавт. IgM-АТ к *M. pneumoniae* на первой неделе болезни выявлены у 21%, на 2-ой – у 56% и лишь на 3-й неделе – у 100% больных [49]. Рано выявленные IgM-АТ, скорее всего, говорят о перенесенной ранее инфекции, после которой они сохраняются до 6 недель, а иногда – дольше [62].

Вирусные инфекции часто предшествуют развитию бактериальных пневмоний, вызывая воспалительные и деструктивные изменения слизи-

стой оболочки дыхательных путей и способствуя проникновению бактериальных патогенов в легочную паренхиму. Частота обнаружения респираторных вирусов у детей первых двух лет с пневмонией достигает 80% и значительно снижается с возрастом. У детей старше 5 лет их выявляют лишь в трети случаев [59, 60].

Дифференцировать вирусные инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, бронхиолит) и нетяжелую внебольничную пневмонию с помощью лабораторных маркеров бактериального воспаления непросто. Уровень лейкоцитоза в ОАК должен быть соотнесен с нормальным содержанием лейкоцитов у детей соответствующего возраста. В 1–2 день нетяжелой пневмонии уровень лейкоцитоза редко достигает порогового уровня лейкоцитоза  $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$  при бактериальной инфекции. Вероятность бактериальной инфекции существенно повышается при уровне С-реактивного белка  $>30$  мг/л и ПКТ  $>2$  нг/мл [4, 60, 63].

Для выбора стартовой антибактериальной терапии не менее важно дифференцировать типичные (чаще кокковые) и атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*. Клиническая дифференциальная диагностика между нетяжелой пневмококковой пневмонией и пневмонией, вызванной *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*, достаточно расплывчата, хотя описанные выше симптомы микоплазменной инфекции при пневмонии могут оказаться полезными [47, 56, 60].

Определенную роль в дифференциальной диагностике нетяжелой пневмококковой и атипичных пневмоний играет возрастной фактор. Пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, редко бывают у дошкольников, хотя по данным некоторых исследований, микоплазменную инфекцию находят у 22% детей 1–3 лет, госпитализированных по поводу пневмонии [64].

Для ориентировочной этиологической диагностики нетяжелой пневмонии не всегда можно использовать рентгенологические признаки. Несмотря на то, что для бактериальных пневмоний наиболее типично уплотнение легочной ткани (consolidation – консолидация - альвеолярный инфильтрат), есть наблюдения подобных изменений в легких при любой, а не только при «типичной» бактериальной пневмонии [53]. Не всегда можно дифференцировать нетяжелую «типичную» и «атипичную» пневмонию по четкости и интенсивности инфильтрации легочной ткани [65].

В современных руководствах по ВП у детей выбор антибактериальной терапии базируется на данных об этиологической структуре возбудителей и уровне устойчивости этиологически значимых возбудителей к антибак-

териальным препаратам. Большое влияние на выбор АБП и его дозу оказывает уровень приобретенной резистентности основных бактериальных возбудителей пневмонии к АБП. Во многих странах у детей отмечен более быстрый рост резистентных штаммов возбудителей, чем у взрослых пациентов, связанный с большей частотой использования антибиотиков в педиатрической практике. В Москве и Санкт-Петербурге выявлено снижение чувствительности к пенициллину 29% (22% промежуточных и 7% устойчивых) и 44,9% (35,3% промежуточных и 9,6% устойчивых) изолятов пневмококка, соответственно [17, 18].

Для преодоления возможной пенициллинорезистентности пневмококков нет необходимости в замене амоксициллина на амоксициллин/клавуланат, поскольку пневмококки не вырабатывают бета-лактамаз. Достаточно увеличить дозу аминопенициллинов до 90 мг/кг/сут. Эта доза рекомендуется детям из регионов с высоким уровнем устойчивости пневмококка, а также детям из организованных коллективов.

Позиции специалистов разных стран по рациональной антибактериальной терапии, изложенные в современных руководствах по ВП у детей, не всегда совпадают.

Американское руководство по ВП, исходя из того, что большинство пневмоний у детей до 5 лет связано с вирусами и, возможно, являются вирусными, предостерегает от рутинного использования антибактериальных препаратов у всех больных данного возраста. Антибактериальная терапия рекомендована детям с «признаками и симптомами пневмонии, с рентгенологическим подтверждением инфильтративных изменений или с микробиологическим подтверждением пневмококковой этиологии болезни» [54].

Однако, в связи со сложностью дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной инфекции при пневмонии, в Российском, как и в Британском, руководстве по ВП у детей стратегия ведения пациентов с установленным диагнозом пневмонии без антибиотиков или выжидательная тактика неприемлемы [53, 66].

Учитывая то, что *S. pneumoniae* является наиболее вероятным патогеном при ВП во всех возрастных группах у детей старше 6 месяцев, препаратом I линии для лечения нетяжелой ВП в большинстве руководств признан амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

Амоксициллин/клавуланат – как препарат II линии – целесообразно назначать детям с фоновыми заболеваниями, а также больным, у которых пневмония развилась на фоне гриппа, или детям, принимавшим антибиотик в предшествующие 90 дней (таблица 10.5). При пневмонии не должны



назначаться цефалоспорины II–III поколения для приема внутрь с недостаточной антипневмококковой активностью.

Для стартовой терапии ВП школьников, у которых, наряду с пневмококком, высока частота атипичных инфекций, Американское руководство по ВП рекомендует макролиды, активные в отношении *S. pneumoniae* и атипичных возбудителей, при условии отсутствия явных клинических признаков пневмококковой пневмонии.

Однако с учетом нарастания в последнее время резистентности пневмококков к макролидам в неясных случаях оправдано начало терапии с бета-лактамов, с последующим переходом на макролиды при отсутствии эффекта.

Показанием для назначения макролидных антибиотиков, которые в наших рекомендациях являются препаратами III линии, служит подозрение на атипичные инфекции по клиническим и эпидемиологическим данным, а также аллергия на бета-лактамы или отсутствие эффекта от их назначения. Предпочтительно назначение 16-членных макролидов (джозамицин). Остальные (14-15-членные) макролиды при высоком или неустановленном к ним уровне резистентности *S. pneumoniae* использовать нецелесообразно.

С позиций медицины, основанной на доказательствах, наиболее изучены 10-дневные курсы антибактериальной терапии, хотя выполнены исследования, указывающие на достаточную эффективность более коротких курсов антибиотиков, особенно, при нетяжелой пневмонии у амбулаторных больных [60]. В исследовании, выполненном у детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией, 5- и 10-дневные курсы антибиотиков продемонстрировали сопоставимую эффективность, в то время как 3-дневный курс был недостаточно эффективен [67]. По заключению экспертов ATS/IDSA минимальная продолжительность АБТ при пневмонии должна составлять 5 дней. В большинстве случаев проводятся 5–7-дневные (для атипичных пневмоний – 10-дневные) курсы лечения нетяжелой пневмонии с отменой антибактериальной терапии при стойкой нормализации температуры тела в течение 2–3 дней.

**Таблица 10.5. Выбор антибактериального препарата при амбулаторной ВП у детей 3 мес. – 15 лет**

Возраст детей	Основной возбудитель	Терапия выбора	Препараты II линии	Препараты III линии****	Примечания
3 мес.– 5 лет	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 45–90* мг/кг/сут	Амоксициллин/ клавуланат** вн. 45–90* мг/кг/сут	Джозамицин вн. 40–50 мг/кг/ сут в 2 приема	Длительность терапии – 5–7 дн. (10 дн.– при атипичной пневмонии)
6 лет– 15 лет	<i>M. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>	в 3 приема	в 3 приема (по амоксициллину) Цефуроксим в/м 50–100*** мг/кг/сут	Азитромицин вн. 10 мг/кг/сут в 1 прием Кларитромицин вн. 15 мг/кг/сут в 2 приема	
			Цефтриаксон в/м 50–100*** мг/кг/сут 1 раз в день		

\* 60–90 мг/кг/сут в 2–3 приема *per os* для детей из регионов с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллинам или для детей с круглосуточным пребыванием в замкнутых коллективах.

\*\* Амоксициллин/клавуланат целесообразно назначать детям с фоновыми заболеваниями, а также больным, у которых пневмония развилась на фоне гриппа, или детям, принимавшим антибиотик в предшествующие 3 месяца.

\*\*\* При тяжелых пневмониях, требующих парентерального введения, используют аминопенициллины, в том числе защищенные, и цефалоспорины. У детей до 5 лет с тяжелой пневмонией и возможной этиологией, связанной с *H. influenzae* типа b, предпочтительны амоксициллин/клавуланат, цефу-роксим или цефтриаксон.

\*\*\*\* При аллергии к бета-лактамам и при подозрении на атипичную этиологию -макролиды, преимуще-ственно 16-членные (джозамицин)

## Литература

1. Trasande L., Blustein J., Liu M., Corwin E., Cox L. M., Blaser M. J.: Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 2013, 37: 16–23.
2. Million M., Lagier J. C., Yahav D., Paul M.: Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect* 2013, 19: 305–313.
3. Moore P. R., Evenson A. et al.: Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. *J Biol Chem* 1946, 165: 437–441.
4. Баранов А. А., Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. 2-е изд. М. ПедиатрЪ. 2015: 288 с.
5. NICE Short Clinical Guidelines Technical Team (2008). Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
6. Spurling GKP, Del Mar C. B., Dooley L., Foxlee R, R. F: Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Art. No.: CD004417.

7. Козлов П. С., Кречикова О. И., Миронов К. О. с соавт. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2013, 15(4): 1–12.
8. Hoberman A., Paradise J. L., Rockette H. E., Shaikh N., Wald E. R., Kearney D. H., Colborn D. K., Kurs-Lasky M., Bhatnagar S., Haralam M. A. et al: Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. *New England Journal of Medicine* 2011, 364: 105–115.
9. Tähtinen P. A., Laine M. K., Huovinen P., Jalava J., Ruuskanen O., Ruohola A.: A Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. *New England Journal of Medicine* 2011, 364: 116–126.
10. Venekamp R. P., Sanders S., Glasziou P. P., Del Mar C. B., Rovers MM: Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1: CD000219.
11. McCormick D. P., Chonmaitree T., Pittman C., Saeed K., Friedman N. R., Uchida T., Baldwin C. D.: Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics* 2005, 115: 1455–1465.
12. Spiro D. M., Tay K. Y., Arnold D. H., Dziura J. D., Baker M. D., Shapiro E. D.: Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006, 296: 1235–1241.
13. Little P., Gould C., Williamson I., Moore M., Warner G., Dunleavy J.: Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001, 322: 336–342.
14. Lieberthal A. S., Carroll A. E., Chonmaitree T., Ganiats T. G., Hoberman A., Jackson M. A., Joffe M. D., Miller D. T., Rosenfeld R. M., Sevilla X. D., et al: The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2013, 131: e964–e999.
15. Dagan R., Hoberman A., Johnson C., Leibovitz E. L., Arguedas A., Rose F. V., Wynne B. R., Jacobs M. R.: Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20: 829–837.
16. Hoberman A., Dagan R., Leibovitz E., Rosenblut A., Johnson C. E., Huff A., Bandekar R., Wynne B.: Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24: 525–532.
17. Маянский Н. А., Алябьева Н. М., Иваненко А. М., Пономаренко О. А., Катосова Л. К., Лазарева А. В., Куличенко Т. В., Намазова-Баранова Л. С. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2013, 5 (3): 5–13.
18. Калиногорская О. С., Беланов С. С., Волкова М. О., Гостев В. В., Сидоренко С. В. Антибиотикорезистентность и серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия* 2015, 60 (1–2): 9–18.
19. Esposito S., Principi N. Italian Society of pediatrics, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children pneumonia // *J Chemother* 2008, 20 (2). P. 147–157.
20. Гаращенко Т. И., Богомильский М. П., Радциг Е. Ю. с соавт. Профилактика и лечение инфекций верхних дыхательных путей у детей // *Лечащий врач* 2001. 10. с.
21. Chow A. W., Benninger M. S., Brook I., Brozek J. L., Goldstein E. J., Hicks L. A., Pankey G. A., Seleznick M., Volturo G., Wald E.R., File T.M., Jr.: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012, 54: e72–e112.
22. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al. European Position Paper on Nasal Polyps 2012. *Rhinology.* 2012; 50 (Suppl. 23): 1–298.

23. Anon J. B. *Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management* // *Paediatr Drugs* 2003/5 (Suppl 1): 25–33.
24. Payne S. C., Benninger M. S. *Staphylococcus aureus is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a meta-analysis*. *Clin Infect Dis* 2007. 45 (10): e121–127.
25. Wald E. R., Chiponis D., Ledesma-Medina J.: *Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Pediatrics* 1986, 77: 795–800.
26. Wald E. R., Nash D., Eickhoff J.: *Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children*. *Pediatrics* 2009, 124: 9–15.
27. Garbutt J. M., Goldstein M., Gellman E., Shannon W., Littenberg B.: *A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis*. *Pediatrics* 2001, 107: 619–625.
28. *Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха: методические рекомендации* / Под ред. С.В. Рязанцева – СПб.: Полифорум Групп, 2015. – 44с.
29. Черкасова Е.Н., Кузнецова Т.А. *Острый тонзиллит на педиатрическом участке: этиологическая диагностика и лечение*. *Педиатрическая фармакология*. 2015, 12 (2): 197–200. doi: 10.15690/pf.v12i2.1283
30. Катосова Л. К., Намазова Л. С., Кузнецова М. Н. и др. *Мониторинг носительства условно патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей*. *Педиатрическая фармакология* 2007; 4 (2): 23–29.
31. Русанова Е. В., Феклисова Л. В., Медведева Е. А., Елезова Л. И. *Состояние микробиоты слизистых оболочек ротоглотки детей при поступлении в санаторий* // Сборник аннотированных докладов VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей», Москва, 20–21 мая 2013, с. 93–95.
32. Белов Б. С., Гришаева Т. П. *A-Стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибактериальной терапии*. *Педиатрическая фармакология* 2007; 4 (3): 58–66
33. Cooper R. J., Hoffman J. R., Bartlett J. G., Besser R. E., Gonzales R., Hickner J. M., Sande M. A., American Academy of Family P, American College of Physicians-American Society of Internal M, Centers for Disease C: *Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background*. *Ann Intern Med* 2001, 134: 509–517.
34. Little P., Gould C., Williamson I., Warner G., Gantley M., Kinmonth A. L.: *Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics*. *BMJ* 1997, 315: 350–352.
35. Zwart S., Rovers M. M., de Melker R. A., Hoes A. W.: *Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial*. *BMJ* 2003, 327: 1324.
36. Giraldez-Garcia C(1), Rubio B, Gallegos-Braun JF et al. *Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis*. *Eur J Pediatr*. 2011 Aug; 170 (8): 1059–67.
37. Дарманян А.С., Бакрадзе М.Д. *Проблема острого тонзиллита в детском возрасте*. *Медицинский совет, Педиатрия*. 2013,3(1): 69-72
38. Domingues O, Rojo P, De las Heras S, Folgueria D, Contreras JR. *Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections*. *Pediatric Infections Disease Journal*. 2005, 24 (8): 733–44
39. Cohen R., Levy C., Ovetchkine P., Boucherat M., Weil-Olivier C., Gaudelus J., de la Rocque F., Bingen E.: *Evaluation of streptococcal clinical scores, rapid antigen detection tests and cultures for childhood pharyngitis*. *Eur J Pediatr* 2004, 163: 281–282.

40. Lieu T. A., Fleisher G. R., Schwartz J. S.: Cost-effectiveness of rapid latex agglutination testing and throat culture for streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1990, 85: 246–256.
41. Group ESTG, Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C., Esposito S., Huovinen P., Little P., Verheij T.: Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012, 18 Suppl 1: 1–28.
42. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F., Sollai S., Parretti A., Galli L., de Martino M.: Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther* 2011, 33: 48–58.
43. Катосова Л. К., Пономаренко О. А., Хохлова Т. А. с соавт. Возрастающая резистентность к макролидам *Streptococcus pyogenes* и молекулярные механизмы ее определяющие/ Конференция МАКМАХ, Москва 2015.
44. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections // *Eur. Respir J* 2004. Vol.24. P. 171–181.
45. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра // *Consilium Medicum/ Приложение №1. Педиатрия*. 2005. №1. С. 10–17.
46. Smith S. M., Fahey T., Smucny J., LA. B: Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Art. No.: CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub2.
47. Ieven M. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. Educational Workshop 07: *Mycoplasma pneumoniae: epidemiology, diagnosis and treatment*. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015 <https://www.escmid.org/ESGMI/>
48. Спичак Т. В., Катосова Л. К., Яцышина С. Б., Ким С. С., Прадед М. Н., Пономаренко О. А., Зубкова И. В. Критический взгляд на результаты лабораторной диагностики внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей. *Педиатрия*. 2014, 87(3): 46-55.
49. Nilsson A. C., Björkman P. and Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection // *BMC Microbiology* – 2008. - Vol. 8. – P. 93. doi:10.1186/1471-2180-8-93.
50. Spuesens E.B.M., Fraaij P.L.A., Visser E.G., Hoogenboezem T., Hop W.C. J., van Adrichem L.N.A., Frank Weber, Henriette A. Moll, Berth Broekman, Marjolein Y. Berger, Tineke van Rijsoort-Vos, Alex van Belkum, Martin Schutten, Suzan D. Pas, Albert D. M. E. Osterhaus, Nico G. Hartwig, Cornelis Vink, Annemarie M. C. van Rossum. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study // *PLOS Medicine* - 2013. - Vol.10, №5. - e1001444, [www.plosmedicine.org](http://www.plosmedicine.org) Published: May 14, 2013 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444
51. Kimpen J. L. L., Hammer J. Bronchiolitis in infants and children. *Eur Respir Society Mon*, 2006, Vol. 37, 360 P. Printed in UK – all rights reserved. Copyright ERS Journals Ltd 2006; *European Respiratory Monograph*; ISSN 1025–448x.
52. Genne H.A., Розинова Н. Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. *Доктор.ру – Педиатрия*. 2009, №1: 7–18.
53. Harris M., Clarc J., Coote N. et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of Community-acquired pneumonia in children: update 2011* // *Thorax* 2011. Vol. 66, №6. P. 548–569.
54. Bradley J. S., Byington C. L., Shah S. S., Alverson B., Carter E. R., Harrison C., Kaplan S. L., Mace S. E., McCracken G. H., Moore M. R., et al: *The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*. *Clinical Infectious Diseases* 2011, 53: e25–e76. <http://cid.oxfordjournals.org/content/current>
55. Козлов П. С., Кречикова О. И., Миронов К. О. с соавт. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер*. 2013, 15 (4): 1–12.

56. Таточенко В. К. *Педиатру на каждый день* – 2012. *Справочник по диагностике и лечению. Издание 7-ое дополненное.* М.: Борзес, 2012. С. 72, 144–146.
57. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. *Epidemiology and etiology of childhood pneumonia // Bulletin of the World Health Organization.* 2008. Vol. 86, №5. P. 408–416.
58. Hull J. *Community-acquired pneumonia in children. Postgraduate Cours 15. Common respiratory infection in childhood: current guidelines and controversies.* ERS Annual Cjngress Vienna 1–5 September 2012. P. 5–18.
59. Everard M.L., V. Graven and P. Fenton *Community-acquired pneumonia //ERS handbook Paediatric Respiratory Medicie – 1st Ed. / Eds. E. Eber, F. Medulla. – Published by the European Respiratory Society, 2013. 719 p. Chapter 7: P 233–241.*
60. Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C., et al. *CAP in children//European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia/редакторы: J.Chalmers, M.Pletz, S.Aliberti – 2014 –p. 130–139.*
61. Ким С. С., Спичак Т. В., Яцышина С. Б., Катосова Л. К., Прадед М. Н., Зубкова И. В. *Роль вирусов при внебольничных пневмониях у детей. Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012, 4 (4): 21–25.
62. Ieven M. and K. Loens *Should Serology be Abolished in Favor of PCR for the Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Infections? Current Ped Rev* 2013, 9: 4915–4923.
63. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, et al *Procalcitonin measurement for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. Respir Med* 2011, 105: 1939–1945.
64. Baer G., Engelcke G., Abele-Horn M. et al. *Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents // Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 Vol. 22 №12. P. 742–745.
65. Ким С. С. *Эффективные методы диагностики и лечения среднетяжелых внебольничных пневмоний у детей.* Авт. дисс. канд. мед. наук, М, 2012, 24 С.
66. Гетте Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Козлова Л. В., Малахов А. Б., Манеров Ф. К., Мизерницкий Ю. Л., *Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации.* Москва: Оригинал-макет, 2015. 64 с.
67. Haider B. A., Saeed M. A., Bhutta Z. A. *Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months// Cochrane Database Syst. Rev.* 2008, 16 (2) - CD005976

## Раздел 11. Особенности применения антимикробных средств у отдельных категорий пациентов

### 11.1. Применение АМП при беременности и лактации

Применение антимикробных препаратов при беременности, в ряде случаев, может ограничиваться наличием риска неблагоприятного воздействия на плод. В РФ официальная информация о возможности использования препарата у беременных отражается в инструкции по применению и в государственном реестре лекарственных средств РФ и использует две категории «противопоказан» и не противопоказан, но «использование препарата возможно только в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода».

Препараты	Государственный реестр лекарственных средств РФ
<b>Бета-лактамы</b>	
Пенициллины, цефалоспорины, ингибиторозащищенные пенициллины	Не противопоказан
<b>Макролиды</b>	
Азитромицин, джозамицин, mideкамицин, спирамицин эритромицин	Не противопоказан
Кларитромицин, рокситромицин	Противопоказан
<b>Тетрациклины</b>	
Тетрациклин, доксициклин	Противопоказан
<b>Хинолоны</b>	
Налидиксовая, оксолиниевая, пипемидовая кислоты	Противопоказан
<b>Фторхинолоны</b>	
Левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин	Противопоказан
<b>Линкозамиды</b>	
Клиндамицин, линкомицин	Не противопоказан
<b>Нитроимидазолы</b>	
Метронидазол, тинидазол	Противопоказан в I триместре, в других – не противопоказан
Орнидазол, секнидазол	Не противопоказан

**Нитрофураны**

Нифурател	Не противопоказан
Нитрофурантоин, нифуроксазид, фуразолидон, фуразидин	Противопоказан

**Сульфаниламиды**

Ко-тримоксазол	Противопоказан
----------------	----------------

**Препараты разных групп**

Линезолид	Не противопоказан
Нитроксолин	Противопоказан
Спектиномицин	Не противопоказан
Фосфомицин трометамол	Не противопоказан
Фузидиевая кислота	Противопоказан
Хлорамфеникол	Противопоказан

**Противотуберкулезные препараты**

Протионамид, рифабутин, этамбутол	Не противопоказан
ПАСК, капреомицин, рифампицин, изониазид, пиразинамид, циклосерин, этионамид	Противопоказан

**Противогрибковые препараты**

Нистатин, тербинафин	Не противопоказан
Итраконазол, кетоконазол, флуконазол	Противопоказан

**Противовирусные препараты**

Ацикловир, валацикловир, диданозин, нелфинавир, осельтамивир, саквинавир, фамцикловир	Не противопоказан
Фосфазид	Противопоказан в I триместре
Абакавир, атазанавир, дарунавир, амантадин, ампренавир, ганцикловир, зальцитабин, зидовудин, индинавир, рекомбинантный интерферон альфа, рибавирин, ламивудин, невирапин, пегилированный нтерферон альфа, римантадин, ставудин, энтекавир, эфавиренз	Противопоказан

---

Для обозначения потенциального риска для плода в международной практике часто используется классификация FDA: выделяют 5 категорий – А, В, С, D и X. Категория А – доказано отсутствие риска; В – нет доказательств риска; С – риск не может быть исключен; D – есть доказательства риска; X – противопоказан при беременности.



Препараты	Категория FDA
<b>Антибактериальные и противогрибковые:</b> пенициллины, цефалоспорины, ингибиторозащищенные пенициллины, макролиды (азитромицин, джозамицин, эритромицин), линкозамиды, метронидазол, нитрофурантоин, спектиномицин, фосфомоцин, рифабутин, этамбутол, тербинафин	B
<b>Противовирусные:</b> ацикловир, валацикловир, диданозин, нелфинавир, саквинавир, фамцикловир, атазанавир, дарунавир	
<b>Антибактериальные и противогрибковые:</b> кларитромицин, хинолоны, фторхинолоны, тинидазол, ко-тримоксазол, линезолид, капреомицин, рифампицин, изониазид, пиразинамид, циклосерин, итраконазол, кетоконазол, флуконазол	C
<b>Противовирусные:</b> абакавир, амантадин, ампренавир, ганцикловир, зальцитабин, зидовудин, индинавир, рекомбинантный интерферон альфа, ламивудин, невирапин, пегилированный интерферон альфа, римантадин, ставудин, энтекавир, эфавиренз, озельтамивир	
Тетрациклин, доксициклин, хлорамфеникол	D
Рибавирин	X

## 11.2. Применение антибиотиков у пожилых

Принятие решения о назначении антимикробного препарата (АП) больным пожилого и старческого возраста требует обязательного учета не только конкретной клинической ситуации, но и особенностей данного возрастного контингента.

### Выбор антибактериального препарата

Выбор АП у пожилых определяется различными факторами, среди которых наиболее важными следует считать следующие:

- верификация инфекции (клиническая ситуация, ориентировочная этиологическая диагностика, факторы риска и др);
- фармакокинетика и фармакодинамика антибиотика;
- наличие и характер сопутствующей патологии;
- вероятность и риск антибиотикорезистентности;
- безопасность препарата;
- удобный режим дозирования.

## Характер инфекции

Этиологический спектр возбудителей при инфекциях у пожилых имеет некоторые особенности по сравнению с лицами более молодого возраста, что необходимо учитывать при выборе антибиотика. В частности, при менингите у пожилых, наряду с традиционными возбудителями (*S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *S. aureus*), могут иметь значение энтеробактерии и *Listeria monocytogenes*. При внебольничной пневмонии у пожилых чаще выделяются грамотрицательные микроорганизмы (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) и золотистый стафилококк по сравнению с более молодыми пациентами.

Кроме того, можно выделить ряд особенностей пожилых пациентов, характеризующих особенности этиологии и течения инфекций:

- повышение частоты микробной колонизации ротоглотки грамотрицательными микроорганизмами;
- высокая частота колонизации метициллин-резистентными стафилококками (MRSA) отдельных категорий пожилых пациентов (проживающие в домах для престарелых, инвазивные процедуры в анамнезе);
- высокая частота бессимптомной бактериурии (трудности в трактовке и решении о целесообразности назначения антибиотика);
- высокая частота инфекций мочевыводящих путей (основные возбудители: *E. coli*, *Proteus spp.*, реже – *Enterococcus spp.*);
- инфекции у лиц, находящихся в домах длительного пребывания (75% всех инфекций интернатов составляют пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей).

## Фармакокинетика антибактериальных препаратов

С учетом типичных для гериатрического контингента инфекций (пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, мягких тканей, диабетическая стопа и некоторые другие) выбранный антибиотик должен хорошо проникать в соответствующие органы и ткани.

Фактором, влияющим на фармакокинетику антибиотиков у пожилых являются возрастные морфо-функциональные изменения со стороны почек и печени, влияющих на метаболизм и элиминацию препаратов (снижение скорости клубочковой фильтрации с возрастом), а также различные сопутствующие заболевания с наличием функциональных нарушений почек (хроническая болезнь почек, артериолосклеротический нефросклероз и др.).

При выборе антибиотика у пожилых больных с сопутствующей ХПН предпочтительнее (при прочих равных условиях) назначение антибиоти-

ков, метаболизирующихся в печени (макролиды, цефоперазон) или имеющих двойной путь элиминации (ципрофлоксацин). Для антибиотиков с почечным путем элиминации у больных с наличием почечной недостаточности необходимо уменьшать дозу препарата пропорционально величине снижения скорости клубочковой фильтрации.

Фармакокинетика некоторых антибиотиков может изменяться при взаимодействии с другими медикаментами (препараты кальция, железа, нестероидные противовоспалительные средства, теофиллины, блокаторы кальциевых каналов и др.), которые получают пожилые по поводу имеющейся у них сопутствующей патологии (вынужденная полипрагмазия). Эффект взаимодействия антибиотика с другим неантибактериальным препаратом может выражаться в виде нарушения абсорбции препаратов, изменения их фармакодинамики, усиления токсических проявлений (потенцирование действия непрямых антикоагулянтов аминопенициллинами, усиление антикоагулянтного эффекта метронидазолом, усиление ототоксичности аминогликозидов петлевыми диуретиками и т.д.).

Важным фармакокинетическим параметром антибиотиков является период полувыведения, определяющий режим дозирования, что в свою очередь обеспечивает комплаентность пожилого пациента.

При назначении антибиотика внутрь необходим тщательный анализ его биодоступности и переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта. Большинство оральных пенициллинов и цефалоспоринов всасываются не полностью и, кроме того, их всасывание ухудшается после приема пищи (или парадоксально на фоне голодания – натошак), в связи с чем назначаемые дозы препаратов должны быть выше, что может отражаться на переносимости лечения у пожилых. Биодоступность антибиотика при приеме внутрь определяется не только фармакокинетическим свойством самого препарата, но и состоянием процессов кишечной абсорбции, которая нередко нарушена у пожилых больных с различной патологией желудочно-кишечного тракта.

### **Антибиотикорезистентность**

При выборе АП у больных пожилого и старческого возраста необходимо учитывать факторы риска антибиотикорезистентности, присущие данному возрастному контингенту, чему способствуют:

- полиморбидность;
- частое назначение антибиотиков по поводу инфекционного обострения ХОБЛ, рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей;

- частое использование антибиотиков у пожилых больных по поводу неясных лихорадок, вирусных инфекций;
- пребывание в домах длительного проживания (высокая частота выделения пенициллинрезистентного пневмококка, частая колонизация респираторных слизистых MRSA);
- совместное проживание с детьми дошкольного возраста, посещающими детские дошкольные учреждения (риск колонизации верхних дыхательных путей пенициллинрезистентным пневмококком).

### **Безопасность антибактериальных препаратов**

Одним из требований к назначаемому антибиотику является отсутствие клинически значимых токсических эффектов, что приобретает особое значение у больных пожилого и старческого возраста, обремененных сопутствующими, нередко множественными заболеваниями.

У стариков чаще регистрируются нефротоксическое и ототоксическое действие аминогликозидов. При нарушении функции почек возможно проявление ототоксического действия эритромицина. Назначение ко-тримоксазола сопряжено с более высоким риском нейтропении. Целесообразно уменьшение дозы антибиотиков у больных с выраженным снижением массы тела, особенно у женщин. При назначении антибиотиков, экскретируемых через почки, необходима коррекция дозы с учетом клиренса креатинина, который снижается с возрастом после 30 лет ежегодно на 1 мл/мин. На фоне применения цефалоспориновых антибиотиков могут развиваться флебиты, анемии с наличием аутоантител на эритроцитах, повышение активности печеночных ферментов.

Обеспечение безопасности лечения может достигаться строгим учетом конкретной клинической ситуации, функционального состояния почек, печени, фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата, а также коррекцией назначаемой дозы антибиотика (клиренс креатинина), тщательным клиническим и лабораторным контролем за лечением.

## Раздел 12. Нежелательные лекарственные реакции при применении антимикробных средств

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), характерные для антимикробных препаратов, наряду с клинической эффективностью и активностью *in vitro* являются ключевыми факторами при выборе рациональной антимикробной терапии. НЛР, присущие антимикробным препаратам, можно разделить на общие, классспецифические и индивидуальные. К первым относят НЛР, присущие, в той или иной мере, всем антимикробным препаратам – экологические нежелательные эффекты, феномен параллельного вреда, индукция антибиотикорезистентности. К классспецифичным относят НЛР, характерные для отдельных классов препаратов – аллергия на бета-лактамы, нефротоксичность аминогликозидов, фототоксичность тетрациклинов и фторхинолонов и др. Индивидуальные НЛР отличают отдельные антимикробные препараты внутри класса, например, фототоксические реакции, которые развиваются при использовании спарфлоксацина и ломефлоксацина гораздо чаще, чем при назначении других фторхинолонов.

По механизму НЛР на антимикробные препараты целесообразно выделять:

1. Аллергические реакции, например, анафилаксия на пенициллин.
2. Токсические реакции, например, нефротоксичность аминогликозидов.
3. Экологические НЛР (нарушение нормального качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, антибиотик-ассоциированная диарея)
4. Индукция антибиотикорезистентности (появление фторхинолонрезистентных штаммов пневмококков при терапии ципрофлоксацином).
5. НЛР в силу лекарственных взаимодействий (повышенный риск рабдомиолиза при совместном применении кларитромицина или кетоконазола и статинов).

Несмотря на длительный период использования антимикробных препаратов, процесс пересмотра информации по НЛР, происходит постоянно. Наибольший практический интерес представляют собой данные спонтанных сообщений о развитии тех или иных НЛР (MedWatch). Наиболее обширная информация, основанная на подобных извещениях собрана на сайте FDA - <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/>. Для клинициста, заин-

тересованного в проблеме мониторинга безопасности ЛС можно рекомендовать регулярное знакомство с материалами, опубликованными на данном сайте.

За последние 5 лет специалистами FDA было опубликовано несколько важных сообщений, касающихся безопасности антимикробных препаратов, в частности о гепатотоксичности и кардиотоксичности азитромицина и кларитромицина. В 2016 г. опубликованы данные, касающиеся безопасности фторхинолонов и целесообразности их широкого применения в амбулаторной практике. По мнению FDA серьезные риски, связанные с применением фторхинолонов при остром бактериальном синусите, обострения ХОБЛ и неосложненных ИМП как правило, перевешивает пользу для пациентов с другими вариантами лечения. В связи с чем FDA рекомендует внести новую информацию по безопасности в инструкцию по медицинскому применению для всего класса фторхинолонов. Для минимизации рисков развития серьезных нежелательных реакций, включая поражение сухожилий, мышц, суставов, периферической и центральной нервной системы, разделы «Предостережения и особые указания» и «Показания к применению» инструкции по медицинскому применению должны содержать информацию, что назначение фторхинолонов для лечения острого бронхита, синусита, и неосложненных инфекций мочевыводящих путей показано при отсутствии другой альтернативной терапии. В случае развития серьезной нежелательной реакции необходимо немедленно прекратить системное применение фторхинолонов, и назначить другую антибактериальную терапию (не содержащую фторхинолоны), для завершения курса антибиотикотерапии. Обновлённая информация касается внесения изменений в инструкции к моксифлоксацину, ципрофлоксацину, гемифлоксацину, левофлоксацину и офлоксацину. В инструкции вносятся предупреждения о возможности развития расстройств со стороны костно-мышечной системы (сухожилий, мышц, суставов), периферической и центральной нервной системы, которые могут возникать одновременно у одного и того же пациента и приводить к стойкой утрате трудоспособности.

## НЛР, типичные для антимикробных препаратов, применяемых в амбулаторной практике

Препараты	Типичные, часто развивающиеся НЛР	Редкие, но опасные для жизни, серьезные НЛР	Экологические НЛР, влияние на резистентность
<b>Бета-лактамы</b>	Диспептические явления	Анафилактический шок	Псевдомембранозный колит
Пенициллины	Головная боль, головокружение		Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
Амоксициллин, ампициллин	Псевдоаллергические реакции («ампициллиновая сыпь»)		
Амоксициллин/клавуланат	Диарея, головная боль, головокружение, транзиторное повышение АЛТ, АСТ, холестатический гепатит	Гематотоксические реакции, реже – синдромы Стивенса – Джонсона и Лайелла	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
Цефалоспорины: цефалексин, цефуроксим аксетил, цефаклор, цефиксим	Диспептические явления, транзиторное повышение АЛТ, АСТ, головная боль, головокружение, артралгия	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, синдромы Стивенса – Джонсона и Лайелла	Псевдомембранозный колит
<b>Макролиды</b> Азитромицин, кларитромицин	Тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль, метеоризм, повышение печеночных ферментов, головная боль, сонливость, головокружение	Пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «пируэт» с увеличением риска внезапной смерти; некроз печени (возможно со смертельным исходом)	Селекция макролид-резистентных штаммов пневмококков, стрептококков, <i>H. pylori</i>
<b>Тетрациклины</b>	Диспептические явления, запор, гастрит, изменение окраски эмали зубов, угнетение белкового обмена, гиперазотемия, нарушение метаболизма витаминов группы В	Гепатонекроз, нефротоксичность – развитие тубулярного некроза, фототоксичность, синдром псевдоопухоли головного мозга	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз

Доксициклин	Эрозии и язвы пищевода (риск снижается при использовании моногидрата доксициклина в виде таблеток)	Фотосенсибилизация	
<b>Хинолоны:</b> налидиксовая, оксолиниевая, пипемидовая кислоты	Диспептические явления, головная боль, возможны нетяжелые аллергические реакции	Гемолитическая анемия, просудорожная активность, фототоксичность, психотические реакции, повреждение суставов и хрящевой ткани (у подростков)	Возможна селекция фторхинолонрезистентных штаммов <i>E. coli</i>
<b>Фторхинолоны</b>	Диспептические явления, кожная сыпь, повышение уровня АЛТ, АСТ, головная боль, бессонница, тахикардия	Аритмии, удлинение интервала QT, анемия, тромбоцитопения, галлюцинации, судороги, фототоксичность, тендиниты, разрыв сухожилий, синдром псевдоопухли головного мозга, гипогликемия	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз. Широкое применение цiproфлоксацина способствует селекции фторхинолонрезистентных штаммов пневмококков, <i>E. coli</i>
Моксифлоксацин Спарфлоксацин, ломефлоксацин	Изменение вкуса Фототоксические реакции	Гепатотоксичность	
<b>Линкозамиды</b>	Диарея, глоссит, стоматит, повышение уровня печеночных ферментов	Лейкопения, тромбоцитопения, нарушение нервно-мышечной проводимости, аллергические реакции	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
<b>Нитроимидазолы</b>	Диспептические явления, глоссит, стоматит, головная боль, головокружение	Лейкопения, нейтропения, периферическая нейропатия	
Метронидазол, секнидазол	Металлический привкус во рту, дисульфирамоподобный эффект		
<b>Нитрофураны</b>	Диспептические явления, гастралгия, повышение уровня печеночных ферментов, кожная сыпь	Лекарственный гепатит, нейротоксичность	



Нитрофурантоин	Диспептические явления, головокружение, головная боль	Пневмонит (с лихорадкой и эозинофилией), отек легких, бронхоспазм	
Фуразолидон	Дисульфирамоподобный эффект		
<b>Сульфаниламиды, ко-тримоксазол</b>	Диспептические реакции, стоматит, кожная сыпь, повышение уровня печеночных ферментов, кристаллурия, гиперкалиемия	Синдромы Стивенса – Джонсона, Лайелла, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, геморрагический васкулит, гепатотоксичность, аллергический альвеолит, фототоксичность, синдром «исчезающего желчного протока»	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз

#### Препараты разных групп

Линезолид	Диспептические явления, нарушения вкуса, головная боль, судороги, бессонница, кожная сыпь, повышение уровня печеночных ферментов, изменение окраски языка	Анемия, тромбоцитопения	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
Нитроксолин	Диспептические явления, головная боль, тахикардия, головокружение, парестезии, повышение уровня печеночных ферментов	Тромбоцитопения, полинейропатия	
Спектиномицин	Кожная сыпь, крапивница, лихорадка, головокружение, тошнота	Лекарственный гепатит, гематурия	
Фосфомицин трометамол	Диспептические явления, головная боль, кожная сыпь		
Фузидиевая кислота	Диспептические явления, повышение уровня печеночных ферментов, холестатический гепатит		

Хлорамфеникол	Диспептические явления, головная боль, кожная сыпь	Апластическая анемия, ретикулоцитопения, тромбоцитопения, «серый синдром» (у новорожденных), поражение зрительного нерва, периферические полинейропатии, галлюцинации, гепатит	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
<b>Противотуберкулезные препараты</b>	Диспептические явления, повышение уровня печеночных ферментов, токсический гепатит, панкреатит, бессонница, раздражительность, тремор, вестибуло- и кохлеаротоксичность, нарушение зрения	Нарушения памяти, психоз, депрессия, периферические полинейропатии, просудорожная активность, тромбоцитопения, лейкопения	Псевдомембранозный колит, кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
I ряд: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин	Гепатотоксические реакции, нейротоксическое реакции, поражение зрительного нерва, сыпь, гриппоподобный синдром, эозинофилия	Сидеробластная пиридоксиндефицитная анемия, иногда тромбоцитопения, агранулоцитоз, эндокринные нарушения (гинекомастия, дисменорея, кушингоид)	
II ряд: этионамид, про- тионамид, кана- мицин, амикацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, цикloserин, капреомицин, ри- фабутин, ПАСК, тиоацетазон	Тошнота, рвота, диарея, анорексия, гиперсаливация	Психические расстройства, склонность к суициду, галлюцинации	

### Противогрибковые препараты

Полиены: нистатин, леворин, натамицин	Диспептические явления, артралгия, головная боль, кожная сыпь и зуд, нетяжелые аллергические реакции	Синдромы Стивенса – Джонсона и Лайелла
--	--	--

---

Азолы: флуконазол	Диспептические явления, повышение активности печеночных ферментов, головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, кожная сыпь и зуд, НЛР при совместном применении с препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома Р450	Холестатический гепатит, тремор, судороги, синдром Стивенса – Джонсона, тромбоцитопения, агранулоцитоз
Итраконазол	Тошнота, боли в животе	Анафилактический шок, светочувствительность, застойная сердечная недостаточность, отек легких, гипокалиемия, острая печеночная недостаточность, алоpecia, нарушение менструального цикла
Кетоконазол	Диспептические явления	Токсический гепатит, острая печеночная недостаточность, гинекомастия, олигоспермия, импотенция, нарушение менструального цикла
Вориконазол	Лихорадка, периферические отеки, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головная боль, сыпь	Гриппоподобный синдром, гематотоксические реакции, гипокалиемия, гипогликемия, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, тревога, тремор, житация, парестезии, респираторный дистресс-синдром, отек легких, фотосенсибилизация, алоpecia, отек лица, пурпура, зрительные нарушения, нарушение функции почек

---

Позаконазол	Тошнота, головная боль	Лихорадка, нейтропения, кожная сыпь, парестезии, рвота, анорексия, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, увеличение содержания билирубина в крови, нарушение электролитного баланса	
<b>Противовирусные препараты</b>	Диспептические явления, повышение активности печеночных ферментов, головная боль	Анафилактический шок	
Ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир	Кожная сыпь	Тромбоцитопения, галлюцинации, спутанность сознания, тремор, судороги, обструктивная нефропатия, тромботическая микроангиопатия (у пациентов с иммунодефицитом)	
Осельтамивир, занамивир	Общая слабость, бронхит, кашель, головокружение, нарушение сна, кожная сыпь		
Амантадин	Тревога, раздражительность, снижение остроты зрения, синдром мраморной кожи	Зрительные галлюцинации, психомоторное возбуждение, эпилептические припадки, временная потеря зрения, аритмия, удлинение QT-интервала на ЭКГ	
Ганцикловир, валганцикловир	Диарея, лихорадка, кожный зуд, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, нейропатия	Длительно персистирующая нейтропения	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз
Рибавирин	Гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, астенический синдром, бессонница, депрессия, извращение вкуса, повышение уровня непрямого билирубина и мочевины	Гипотиреозидизм, склонность к суициду, Синдромы Стивенса – Джонсона и Лайелла, гипотония, брадикардия, бронхоспазм, диспноэ	Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз

---

Рекомбинантный интерферон альфа	Гриппоподобный синдром, сонливость, бессонница, кожная сыпь и зуд, диспептические явления, повышение активности печеночных ферментов	Анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, депрессия, склонность к суициду, судороги, аритмия, гипотензия, инфаркт миокарда, отек легких, аутоиммунный тиреоидит, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, алопеция
Пегилированный интерферон альфа	Слабость, анорексия, изменение вкуса, панкреатит, гриппоподобный синдром, миалгии, артралгии, головная боль, парестезии, нарушение сна, кожный зуд	Анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, депрессия, склонность к суициду, неврит зрительного нерва, алопеция, фотосенсибилизация, гипотериоз, аритмия, инфаркт миокарда, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, интерстициальный пневмонит
Энтекавир	Головная боль, утомляемость, бессонница, кожная сыпь	Анафилактические реакции, алопеция

---

## **Раздел 13. Этиологическая диагностика инфекций в амбулаторной практике**

Использование для расшифровки этиологии внебольничных инфекций традиционных микробиологических методов нереально ввиду длительных сроков проведения исследования. Реальные возможности для такой расшифровки появились после внедрения в медицинскую практику молекулярных методов (ПЦР – полимеразная цепная реакция) и экспрессных (point-of-care – «прикроватных») серологических и иммунохроматографических тестов. Однако на практике, необходимость в такой расшифровке возникает достаточно редко. Наиболее распространенными являются тесты на основе латекс-агглютинации для детекции антигенов стрептококков в материале из верхних дыхательных путей, а также иммунохроматографические тесты. В России зарегистрированы иммунохроматографические тесты для детекции антигенов пневмококков и легионелл в моче. К сожалению, применение тестов для детекции антигенов пневмококков в моче у детей нецелесообразно, поскольку при бессимптомном носительстве регистрируют ложноположительные результаты.

Существуют также иммунохроматографические тесты для детекции в респираторных образцах антигенов респираторных вирусов, а в фекалиях рота- и норовирусов. Однако место этих тестов в общей системе диагностики и лечения внебольничных инфекций не определено, поскольку точная расшифровка этиологии вирусных кишечных и респираторных инфекций на сегодняшний день не связана с изменением лечения.

## Приложение 1

### Формуляр антимикробных средств для медицинских организаций 1-го уровня

Основные направления работы по оптимизации применения антимикробных препаратов могут быть условно разделены на три группы. В первую очередь необходим анализ текущей региональной структуры антибиотикорезистентности наиболее актуальных возбудителей внебольничных инфекций (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *N. gonorrhoeae*) с целью своевременной коррекции рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии. Вторая группа мероприятий должна быть направлена на оптимизацию клинико-фармакологических аспектов антимикробной терапии (показания для назначения антибиотиков, рекомендации по выбору антибиотика в зависимости от нозологии и особенностей пациента, рекомендации по дозированию и длительности терапии). Третья группа подразумевает организационные аспекты, среди которых особое внимание следует уделить разработке и внедрению больничного формуляра антимикробных средств в рамках формулярной системы – многоуровневого комплекса мероприятий, направленных на повышение качества медицинской помощи путем рационализации обращения лекарственных средств вообще и антимикробных средств в частности.

Под формулярным списком понимают перечень препаратов, носящий ограничительно-рекомендательный характер, утвержденный для применения уполномоченными лицами в конкретной системе здравоохранения. Лекарственное средство включают в формуляр, если: в нем существует 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 антимикробных препаратов для медицинских организаций 1-го уровня принимают участие члены формулярной комиссии: главный врач и его заместители, клинические фармакологи, заведующие профильными отделениями поликлиники. В городах целесообразно централизованное формирование формуляра антимикробных средств для поликлиник на уровне департаментов городского или районного здравоохранения.

Формулярный список антимикробных препаратов – документ, содержание которого постоянно уточняется и дополняется. При решении во-

проса о включении антимикробных препаратов в формулярный список или его исключении эксперты руководствуются информацией о структуре заболеваемости, особенностях региональной резистентности клинически значимых возбудителей, доказательных данных в отношении наиболее эффективных и безопасных схем антибактериальной терапии. Формуляр антибиотиков для амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения периодически пересматривают в зависимости от изменения региональных данных по антибиотикорезистентности и появления новых антибактериальных препаратов.

Полноценно действующий формуляр антибактериальных препаратов обеспечивает следующие преимущества:

- перечень утвержденных антимикробных препаратов соответствует структуре заболеваемости и профилю резистентности в данном регионе, что позволяет оптимизировать выбор препарата для лечения и уменьшить риск необоснованных и нерациональных назначений;
- врачи и средний медицинский персонал работают с меньшим числом наименований, что повышает их информированность в отношении клинико-фармакологических свойств антимикробных препаратов и снижает вероятность осложнений терапии.

Приведенный перечень оптимальных антимикробных препаратов для формуляра медицинских организаций 1-го уровня носит рекомендательный характер и может быть основой для формирования списка лечебного учреждения с учетом его специфики. (табл. 1). Важной особенностью формуляра антимикробных препаратов амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения является не только название включенного в него антибиотика, но и указание на область его применения, а также указание на наличие препарата в других рекомендованных перечнях – ЖНВЛП РФ (список жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов) и EDL ВОЗ (Essential Drug List). В таблице 2 указаны антимикробные препараты, не рекомендованные для включения в поликлинический формуляр с указанием обоснования таких рекомендаций.



**Таблица 1. Оптимальный перечень (Формуляр) антимикробных препаратов для медицинских организаций 1-го уровня (взрослое население)**

Антимикробной средство	Лекарственная форма	Список ЖНВ/ЛП РФ	Список EDL ВОЗ	Область применения	Примечания
<b>Пенициллины</b>					
Амоксициллин	Таблетки диспергируемые 500, 1000 мг. Таблетки 250, 500 мг	+	+	Препарат 1-й линии терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей. В схемах эрадикационной терапии <i>H. pylori</i>	Диспергируемые таблетки солютаб характеризуются более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью. Разрешен у беременных
Амоксициллин/ клавуланат	Таблетки диспергируемые 500+125 мг, 875+125 мг. Таблетки 500+125 мг, 875+125 мг. Таблетки СР 1000+62,5 мг.	+	+	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Инфекции мочевыводящих путей. Инфекции кожи и мягких тканей. Гинекологические инфекции. Периодонтит Профилактика инфекций при укусах	Диспергируемые таблетки солютаб характеризуются более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью. Разрешен у беременных.
Феноксиметил-пенициллин	Таблетки 250 мг	+	+	А-стрептококковая инфекция глотки Рожа	Разрешен у беременных
Бензатин бензилпенициллин	Пор. для сусп. в/м	+	+	А-стрептококковая инфекция глотки	
<b>Цефалоспорины</b>					
Цефалексин	Таблетки 250 мг	+	+	Профилактика ОРЛ	Разрешен у беременных
Цефиксим	Таблетки диспергируемые 400 мг	-	+ <sup>1</sup>	Инфекции кожи и мягких тканей Инфекции верхних и нижних дыхательных путей Цистит и пиелонефрит Диарея Острая гонорея	Разрешен у беременных

Цефтибутен	Капсулы 200 мг	-	-	Цистит и пиелонефрит	Уступает цефиксиму в активности против пневмококков – не рекомендуется при респираторных инфекциях
Цефтриаксон	Флаконы 250 и 500 мг	+	+ <sup>2</sup>	Острая гонорея Инфекции дыхательных путей при невозможности перорального лечения	Не рекомендуется на поздних сроках беременности
<b>Макролиды</b>					
Азитромицин	Капсулы 250 и 500 мг	+	+ <sup>3</sup>	Урогенитальные инфекции. Средство 2-й или 3-й линии терапии при респираторных инфекциях – в дополнении к бета-лактамам (только при обоснованном предположении атипичной этиологии – <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ).	Высокий уровень устойчивости <i>S. pneumoniae</i> в РФ лимитирует эффективность антибиотика при инфекциях дыхательных путей. Не рекомендуется в 3-м триместре беременности. Риск желудочковых аритмий у пациентов с заболеваниями сердца
Джозамицин	Таблетки диспергируемые 500 и 1000 мг	+	-	Средство 2-й или 3-й линии терапии при респираторных инфекциях – в дополнении к бета-лактамам (только при обоснованном предположении атипичной этиологии – <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ). Хламидийные и микоплазменные урогенитальные инфекции. В схемах эрадикационной терапии <i>H. pylori</i> .	Меньшая устойчивость пневмококков по сравнению с другими макролидами. Разрешен у беременных
Кларитромицин	Таблетки 250 и 500 мг	+	+ <sup>4</sup>	В схемах эрадикационной терапии <i>H. pylori</i> . Средство 2-й или 3-й линии терапии при респираторных инфекциях – в дополнении к бета-лактамам (только при обоснованном предположении атипичной этиологии – <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ).	Высокий уровень устойчивости <i>S. pneumoniae</i> в РФ лимитирует эффективность антибиотика при инфекциях дыхательных путей. Не разрешен при беременности. Риск желудочковых аритмий у пациентов с заболеваниями сердца

<b>Линкозамиды</b>						
Клиндамицин	Капсулы 150 мг	+	+	Инфекции кожи и мягких тканей Рецидивирующий А-стрептококковый тонзиллит Периодонтит	Риск антибиотико-ассоциированной диареи, вызванной <i>C. difficile</i> . Может применяться при беременности	
<b>Тетрациклины</b>						
Доксициклин	Таблетки диспергируемые 100 мг в виде моногидрата Капсулы 50 и 100 мг в виде гидрохлорида	+	+	Гинекологические инфекции Урогенитальные хламидийные и микоплазменные инфекции Альтернатива бета-лактамам при инфекциях нижних дыхательных путей, в т.ч. при подозрении на атипичную этиологию	Диспергируемые таблетки солютаб характеризуются более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью. Не разрешен при беременности. У детей старше 8 лет	
<b>Фторхинолоны</b>						
Левифлоксацин	Таблетки 500 мг	+	-	В качестве средства 2-й или 3-й линии терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей Пиелонефрит Простатит Инфекции кожи и мягких тканей ИППП Гинекологические инфекции	Лучший профиль безопасности среди фторхинолонов. Возможно удлинение интервала QT и повышение риска желудочковой тахикардии у пациентов сердечно-сосудистой патологией. Не разрешен при беременности	
Моксифлоксацин	Таблетки 400 мг	+	-	В качестве средства 2-й или 3-й линии терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Инфекции кожи и мягких тканей. Гинекологические инфекции	Гепатотоксичность. Не разрешен при беременности	
Офлоксацин	Капли глазные Мазь глазная	+	-	Инфекции глаз	Не разрешен при беременности	
Ципрофлоксацин	Таблетки 250 и 500 мг Капли глазные Мазь глазная	+	+	Простатит Гинекологические инфекции Инфекции глаз Наружный отит	Не разрешен при беременности Судороги при сочетании с теофиллином	

**Оксазолидиноны**

Линезолид	Таблетки 600 мг	+	-	Инфекции кожи и мягких тканей	Разрешен при беременности
-----------	-----------------	---	---	-------------------------------	---------------------------

**Нитрофураны**

Нитрофурантоин	Таблетки 100 мг	+	+	Инфекции нижних мочевыводящих путей	Разрешен при беременности со II триместра. Не применять перед родами в связи с возможностью развития гемолитической анемии у новорожденных
Нифуроксазид	Капсулы 100 и 200 мг	-	-	Кишечные инфекции	
Фуразидин калия	Капсулы 50 мг	+	-	Инфекции нижних мочевыводящих путей	Лекарственная форма с гидрокарбонатом магния характеризуется более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью

**Нитроимидазолы**

Метронидазол	Таблетки 250 и 500 мг Свечи вагинальные 100 мг Гель для наружного применения 1%	+	+	Гинекологические инфекции. В схемах эрадикационной терапии <i>H. pylori</i> . Антибиотико-ассоциированная диарея, вызванная <i>C. difficile</i> . Периодонтит	Не совместим с алкоголем – дисульфирамоподобный эффект. Не разрешен в I триместре беременности
--------------	---	---	---	--	---

**Сульфаниламиды**

Ко-тримоксазол	Таблетки 480 и 960 мг	+	+	Диарея путешественников. Кишечные инфекции	Не рекомендует при инфекциях дыхательных путей в связи с высокой устойчивостью <i>S. pneumoniae</i> . Может применяться при беременности
----------------	-----------------------	---	---	---	---

**Антибиотики других групп**

Фосфомицин трометамол	Гранулы 3 г	-	-	Острый неосложненный цистит	В однократной дозе при цистите уступает в эффективности нитрофуранам и фторхинолонам Может применяться у беременных, но эффективность и адекватный режим терапии не определены
-----------------------	-------------	---	---	-----------------------------	---

**Антифунгальные средства**

Флуконазол	Капсулы 50 и 150 мг Таблетки 150 мг	+	+	Инфекции, вызван- ные <i>Candida</i> spp. Гинекологические инфекции	Гепатотоксичность Разрешен у беременных
Клотримазол	Таблетки вагинальные 200 мг Гель вагинальный 1% Суппозитории вагинальные	+	-	Гинекологические инфекции	Может применяться у беременных
Миконазол	Суппозитории вагинальные 100 мг	-	-	Гинекологические инфекции	Может применяться у беременных
Натамицин	Таблетки 100 мг	+	-	Гинекологические инфекции	

**Противовирусные средства**

Озелтамивир	Капсулы 75 мг	+	-	Грипп	Может применяться у беременных
Занамивир	Ротадиски для ингаляции 100 мг	-	-	Грипп	Безопасность при бере- менности не изучена
Ацикловир	Таблетки 100 мг и 500 мг Мазь глазная Мазь для местного применения Крем для наружного применения	+	+	Простой герпес	Может применяться у беременных
Валацикловир	Таблетки 500 мг	-	-	Герпесвирусные инфекции	Может применяться у беременных
Фамцикловир	Таблетки 250 мг	-	-	Герпесвирусные инфекции	Может применяться у беременных

1. Для лечения острой гонореи (однократная доза)
2. Только для лечения острой гонореи (однократная доза)
3. Только для лечения урогенитального хламидиоза
4. Для эрадикации *H. pylori*

**Таблица 2. Антимикробные препараты, не рекомендуемые для использования в амбулаторной практике и включения в Формуляр для медицинских организаций I-го уровня (взрослое население)**

Антимикробные средства	Лекарственная форма	Обоснование	Антибиотик замены
Ампициллин	Таблетки	Низкая биодоступность	Амоксициллин
Ампициллин + оксациллин	Таблетки	Нерациональная комбинация; низкие дозы	Амоксициллин/ клавуланат
Оксациллин	Таблетки	Низкая биодоступность	Цефалексин
Амоксициллин/ сульбактам	Таблетки	Нет хорошо спланированных клинических исследований эффективности Не входит в современные рекомендации	Амоксициллин/ клавуланат
Цефуроксим аксетил	Таблетки	Высокий уровень устойчивости пневмококков Исключен из клинических рекомендаций	Амоксициллин Амоксициллин/ клавуланат Цефиксим
Цефаклор	Таблетки	Не рассматривается как антипневмококковый антибиотик Отсутствует активность против гемофильной палочки	Амоксициллин Амоксициллин/ клавуланат Цефиксим
Эритромицин	Таблетки	Низкая биодоступность	Джозамицин Кларитромицин
Рокситромицин	Таблетки	Уступает другим макролидам	Джозамицин Кларитромицин
Мидекамицин	Таблетки	Мало изучен Нет современных данных по антимикробной активности	Джозамицин
Линкомицин	Таблетки	Уступает по активности клиндамицину	Клиндамицин
Гентамицин	Флаконы	Не рекомендуется в амбулаторной практике	Цефиксим Амоксициллин/ клавуланат
Налидиксовая кислота	Таблетки	Уступает фторхинолонам по антимикробной активности; высокая устойчивость <i>E. coli</i>	Левифлоксацин Ципрофлоксацин Цефиксим нитрофураны
Пипемидиевая кислота	Таблетки	Уступает фторхинолонам по антимикробной активности; высокая устойчивость <i>E. coli</i>	Левифлоксацин Ципрофлоксацин Цефиксим Нитрофураны
Норфлоксацин	Таблетки	Высокая устойчивость <i>E. coli</i> лимитирует эффективное применение	Нитрофураны Цефиксим

Пефлоксацин	Таблетки	Уступает по антимикробной активности другим фторхинолонам	Лефлоксацин Моксифлоксацин Ципрофлоксацин
Спарфлоксацин	Таблетки	Мало изучен при респираторных инфекциях; уступает другим фторхинолонам по безопасности	Лефлоксацин Моксифлоксацин
Гатифлоксацин	Таблетки	Высокий риск гипергликемии Исключен из фармакопении США и стран Евросоюза	Лефлоксацин Моксифлоксацин
Сульфаниламиды	Таблетки	В настоящее время в клинической практике есть более эффективные и безопасные препараты	Ко-тримоксазол
Нитроксолин	Таблетки	Малоизученный препарат Нет современных данных о резистентности	Фторхинолоны Цефиксим
Хлорамфеникол	Таблетки	В настоящее время в клинической практике есть более эффективные и безопасные препараты	Фторхинолоны Цефиксим
Тиамфеникол	Ингаляции	Антимикробная активность и резистентность не изучены; местное применение антибиотиков способствует селекции устойчивых микроорганизмов	Амоксициллин
Фузафунгин	Ингаляции	Антимикробная активность и современное состояние резистентности не изучены; местное применение антибиотиков способствует селекции устойчивых микроорганизмов. Регистрация отозвана в 2016 г	Амоксициллин
Нистатин	Таблетки	Не абсорбируется в ЖКТ; не рекомендован для лечения и профилактики кандидозных инфекций	Флуконазол
Леворин	Таблетки	Не абсорбируется в ЖКТ; не рекомендован для лечения и профилактики кандидозных инфекций	Флуконазол
Кетоконазол	Таблетки	Низкая и вариабельная биодоступность при приеме внутрь Не рекомендован для лечения и профилактики кандидозных инфекций	Флуконазол
Римантадин	Таблетки	Высокая устойчивость вирусов гриппа; не рекомендуется для лечения и профилактики сезонного гриппа	Осельтамивир Занамивир

## **Приложение 2**

### **Методология проведения клинико-эпидемиологических исследований потребления антимикробных средств и оценки адекватности антимикробной терапии в амбулаторной практике**

Изучение динамики потребления антимикробных препаратов (АМП) является неотъемлемой частью политики их применения. Одним из способов оценки потребления АМП является учёт их закупок. Недостаток метода заключается в том, что он в значительной степени зависит от стабильности закупок учреждения, цен производителя, скидок поставщика; такая оценка недостаточно стабильна для сравнения потребления АМП внутри или между учреждениями. Для оценки потребления может быть использовано суммирование количества граммов отпущенных или назначенных АМП. Это метод имеет преимущество по сравнению с учетом закупок в том, что он не зависит от цены препарата, однако он все же не позволяет сравнить потребление АМП различной активности.

Наиболее широко принятым методом оценки потребления лекарственных средств (ЛС) вообще и АМП, в частности, является DDD (defined daily dose). Этот метод принят ВОЗ более 20 лет назад для стандартизации исследований по применению ЛС. DDD теоретически соответствует средней поддерживающей дозе ЛС при его использовании по основному показанию. Используемой единицей является количество DDD/1000 пациентов/день. Существуют и другие методики, помимо DDD: учёт дней получения терапии, назначенных суточных доз, средних суточных доз. Полученные данные могут являться основой для оптимизации образовательных программ по антибактериальной терапии для лечащих врачей, организаторов здравоохранения и врачей – экспертов. Кроме оценки уровня потребления АМП, используют и другие методы исследования применения АМП, например, оценка соответствия реальной практики существующим стандартам. Цель проведения таких исследований – получение объективных данных о практике применения ЛС. Особый интерес представляет мониторинг тактики антибактериальной терапии при конкретной нозологической форме в динамике, так как подобные исследования позволяют оценить действенность образовательных и административных мероприятий, направленных на оптимизацию терапии.

Для оценки рутинной практики использования АМП, выявления ти-



пичных ошибок в назначении АМП, проводятся многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования. Они могут носить рутинный характер (анализ амбулаторных карт, историй болезней пациентов и т.д.). При проведении оценки использования АМП ставятся следующие цели: обеспечение соответствия медикаментозного лечения действующим стандартам оказания медицинской помощи; контроль расходов; предотвращение возникновения нежелательных последствий медикаментозного лечения; выявление сферы практической деятельности, в которых требуется дополнительное обучение медперсонала. Типичными ошибками применения АМП в амбулаторной практике можно считать необоснованное назначение АМП, неправильный выбор АМП; ошибки при выборе пути введения АМП; ошибки в выборе режима дозирования АМП, применение АМП дольше необходимого, использование препарата более широкого спектра действия, чем необходимо.

Развитие информационных технологий предоставляет новые возможности для выработки взвешенных управленческих решений и снижает риск ошибочных решений, основанных на личной квалификации, знаниях и опыте. Дополнительным методом фармакоэпидемиологической оценки, дополняющим многоцентровые исследования типичной практики, может стать использование баз данных. Данные, связанные с диагнозом, позволяют проанализировать использование АМП с учетом характеристик пациента, заболеваний и патологических состояний, фармакотерапевтической группы препарата. Этот метод получения информации позволяет выявить проблемы в области использования ЛС, и, определив способы устранения этих проблем, улучшить проведение терапии. Одной из видов баз данных является база персонифицированного учета ЛС. Крупнейшей базой данных персонифицированного учета ЛС в России может служить база данных программы ОНЛС.

Внедрение в клиническую практику стандартов оказания медицинской помощи позволяет более строго оценивать как диагностику, так и адекватность терапии. Стандарты вводятся с целью унификации требований лечебно – диагностической помощи и ее объемов; для создания качественных стандартов необходимо объединенные усилия клиницистов, клинических фармакологов, экономистов, программистов. При создании стандартов антибактериальной терапии учитываются данные о составе микроорганизмов, участвующих в развитии патологического процесса, и сведения о чувствительности установленных патогенов к АМП. Стандарты применения АМП имеют региональные особенности и регулярно пересматриваются.

## Литература

1. Воробьев П. А. Качество медицинской помощи: проблемы оценки, контроля и управления // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2007. № 10. С. 6–14.
2. Вялков А. И., Полесский В. А., Мартыничик С. А. Ключевые стратегии ВОЗ по совершенствованию национальных систем здравоохранения // *Главврач*. 2008. № 5. С. 10–25.
3. Дьяченко, В. Г. Качество в современной медицине // *Хабаровск. ДВГМУ*, 2007. 490 с.
4. Елисеева Е. В., Гайнуллина Ю. И., Гельцер Б. И. Управление качеством в сфере применения антибактериальных препаратов // *Владивосток: Дальнаука*, 2010. 180 с.
5. Иванова И. В., Стародубов В. И. Некоторые показатели формирования кадрового потенциала медицинской и фармацевтической науки // *Вестн. новых медицинских технологий*. 2005. Т 12, № 2. С. 105–107.
6. Мамедов Д. А. Организация управления информационным ресурсом в муниципальном учреждении здравоохранения // *Главврач*. 2008. № 5. С 75–85.
7. Пирогов М.В. Разработка медико-экономических стандартов (опыт Московской области) // *Главврач*. 2009. № 7. С. 41–54.
8. Письмо Минздравсоцразвития Российской Федерации № 1242-ВС от 16.03.06. // *Доступ из справочно-правовой системы «КонсультантПлюс»*.
9. 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.
10. *How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators*. Geneva: World Health Organization, 2003, 49 p.
11. Madaras-Kelly K. *Optimizing antibiotic use in hospitals: the role of population-based antibiotic surveillance in limiting antibiotic resistance. Insights from the society of infectious diseases pharmacists* // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23, № 12. P. 1627–1633.

Подписано к печати декабрь 2016 г.  
Формат бумаги 60'84 1/ 16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Minion Pro. Печать офсетная.  
Тираж 80 000 экз. Заказ №11799.  
Отпечатано в типографии: ООО «Пре100принт»  
119146, г. Москва, Фрунзенская набережная, д. 30, стр. 5

