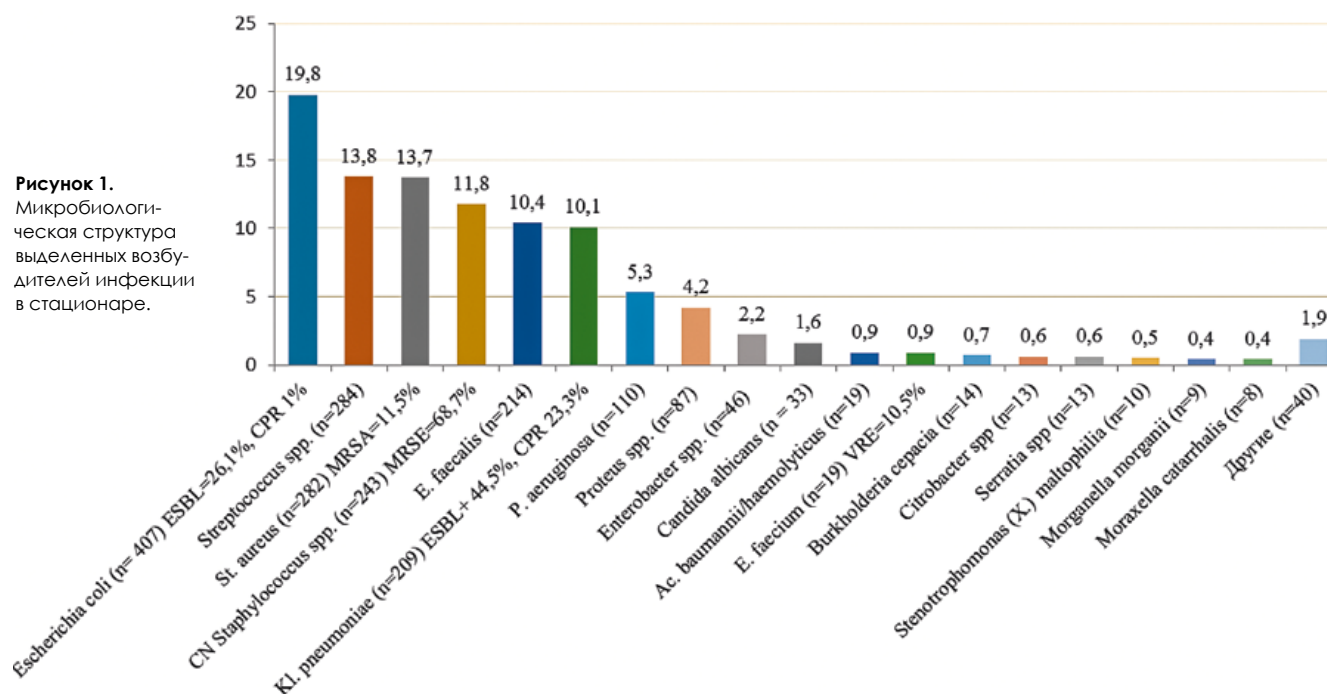


######

Рисунок 1.
Микробиологи-
ческая структура
выделенных возбу-
дителей инфекции
в стационаре.



Данные о микробиологической структуре возбудителей инфекций у пациентов стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Четвертая редакция Протокола основана на анализе 2 060 штаммов, полученных при первичных посевах из различных инфекционных локусов у пациентов, находившихся на лечении в Центре в период с 01.05.2017 по 31.03.2018. Структура выделенных микроорганизмов представлена на рис. 1.

В табл. 1 представлены структура актуальных возбудителей инфекций в Центре, а также уровень чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Для эмпирической АМТ могут быть использованы препараты, к которым чувствительны 80 % и более штаммов предполагаемого возбудителя инфекции.

Доминирующий микроорганизм 19,8 %. Из представленных в табл. 1 данных видно, что наиболее распространенным возбудителем в Центре остается *E. coli*, 26,1 % штаммов которой продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС, extended-spectrum beta-lactamase — ESBL), определяющие устойчивость к цефалоспорином (ЦС) III–IV поколения и перекрестную резистентность к фторхинолонам, а 1 % штаммов вырабатывает карбапенемазы, разрушающие карбапенемы 1-й и 2-й групп.

Грамположительные микроорганизмы 50,6 %. Наиболее часто встречаются стрептококки разных видов (13,8 %) и золотистый стафилококк (13,7 %), резистентность которого к метициллину достигает 11,5 %. Третье место в структуре грамположительных возбудителей занимает коагулазонегативный стафилококк, доля устойчивых штаммов к метициллину выросла и составляет 68,7 %, к линезолиду — 1,7 %. Следует отметить, что устойчивость стафилококков к оксациллину является определяющим признаком неэффективности большинства антибиотиков за исключением ванкомицина,

линезолида, даптомицина, цефтаролина и некоторых других. Фекальный энтерококк занимает четвертое место, более 25 % штаммов устойчивы к фторхинолонам (ФХ) и ампициллину. Ванкомицин-резистентные штаммы *E. faecium* (12 место в общей структуре возбудителей) встречаются крайне редко — за период наблюдения 2 штамма.

Грамотрицательные энтеробактерии 18,1 %. Среди энтеробактерий наибольшие проблемы в выборе адекватной стартовой АМТ представляет *Klebsiella pneumoniae*. Однако частота продукции БЛРС снизилась по сравнению с прошлым периодом на 11,7 % и составила 44,5 %, а доля штаммов, устойчивых к карбапенемам, составила 23,3 %, что меньше показателей прошлого периода на 3,5 %. Следует отметить, что инфекции, вызванные карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* предполагают проведение комбинированной АМТ.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии 7,8 %. *Pseudomonas aeruginosa* встречается в 5,3 % и характеризуется высоким уровнем резистентности: к ФХ и карбапенемам 55,3 %, ЦС IV 46,2 %, аминогликозидам 46,4 %. Частота выделения *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* снизилась до 0,9 %, однако уровень резистентности к карбапенемам остается высоким — 81,2 %. Незначительно выросла доля таких проблемных микроорганизмов, как *Burkholderia* (*P.*) *cepacia* 0,9 % и *Stenotrophomonas* (*X.*) *maltophilia* 0,5 %, обладающих высокой природной устойчивостью к большому числу антимикробных препаратов (АМП).

Этапы применения Протокола эмпирической АМТ в повседневной практике

Показанием для проведения АМТ является **инфекция**, подтвержденная клиническими, лабораторными и инструментальными данными. Для установки диагноза инфекции

Таблица 1
Уровень чувствительности возбудителей инфекций к антибиотикам

Микробиологические данные (n = 2060)							
№	Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
			100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
1	<i>Escherichia coli</i> (n = 407) ESBL+ 26,1 % CPR 1 %	19,8	Тигециклин 99,7, Меропенем 99,5, Дорипенем 99,4, Эртапенем 99,2, Амикацин 92,4, Колистиметат натрия, Имипенем 99, Нитрофурантоин 97,2, Цефоперазон / сульбактам 95,8, Пиперациллин / тазобактам 95,3, Гентамицин 90,0, Амоксициллин / клавуланат 88,6, Тобрамицин 83, Хлорамфеникол 80	Цефепим 75,3, Цефтазидим, Цефтриаксон 73,9, Цефотаксим 71,8, Цефазолин 61,9, Ципрофлоксацин 68,3, Левифлоксацин 67,7	Тетрациклин 52, Моксифлоксацин 48,5, Налидиксовая кислота 48,1		
2	<i>Streptococcus spp.</i> (n = 284)	13,8	Амоксициллин / клавуланат, Цефепим, Цефтаролин, Цефтриаксон, Линезолид, Хлорамфеникол, Тигециклин 100, Ампициллин 98,9, Моксифлоксацин 89,0, Левифлоксацин 81,5	Тетрациклин 64,0			
3	<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 282) MRSA 11,5 %	13,7	Линезолид, Тигециклин 100, Ванкомицин 100, Гентамицин 94,9, Моксифлоксацин 92, Левифлоксацин 91,8, Ципрофлоксацин 89,2, Оксациллин, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат, Ампициллин / сульбактам, Пиперациллин / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем 88,5			Ампициллин 32,3	
4	<i>Coagulase-negative staphylococcus spp.</i> (n = 243) MRSE = 68,7 % LRSE 1,7 %	11,8	Ванкомицин 100, Тигециклин 98,9, Линезолид 98,3, Нитрофурантоин 97,6	Триметоприм / сульфаметаксозол 74,4	Гентамицин 51,7, Левифлоксацин, Моксифлоксацин, Тетрациклин 50,5, Ципрофлоксацин 46,9	Ампициллин / сульбактам, Пиперациллин / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат 31,3	Ампициллин 8,1
5	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=214)	10,4	Линезолид, Ванкомицин 100, Тигециклин 99,5, Нитрофурантоин 97,3	Моксифлоксацин 76, Ампициллин 73,3, Ципрофлоксацин 72,3, Левифлоксацин 71,4		Тетрациклин 37,2	Хлорамфеникол 9,54
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 209) ESBL + 44,5 % CPR 23,3 %	10,1	Колистиметат натрия 94,1, Меропенем 83, Дорипенем 82,3	Эртапенем 77,9, Амикацин 77,5, Имипенем 76,7, Гентамицин 71,4, Цефоперазон / сульбактам 67, Тигециклин 62,7, Триметоприм / сульфаметаксозол 61,8	Цефепим 58, ЦС III, Левифлоксацин 55,4, Ципрофлоксацин 53,9, Тетрациклин 52,7, Амоксициллин / клавуланат 48,7, Налидиксовая кислота 45,5	Цефазолин 25,5	Ампициллин / сульбактам, Нитрофурантоин 16
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 110)	5,3	Колистиметат натрия 94		Цефтазидим 55, Дорипенем, Гентамицин 54,2, Амикацин 53,6, Цефепим 53,2, Цефоперазон / сульбактам 48,9, Имипенем 48,2, Левифлоксацин 47,7, Ципрофлоксацин 47,3, Меропенем 46,7		
8	<i>Proteus spp.</i> (n = 87)	4,2	Дорипенем, Эртапенем, Меропенем 100, Цефоперазон / сульбактам 98,5, Амикацин 88,2, Имипенем 87,8	Цефепим 76,7 Цефтазидим 75,3 Цефтриаксон, Цефотаксим 74,6 Гентамицин 70,9 Тобрамицин 66 Левифлоксацин 64,3 Цефазолин 61,1	Ципрофлоксацин 58,1, Налидиксовая кислота 51,6, Триметоприм / сульфаметаксозол 48,8, Ампициллин 40,7	Хлорамфеникол 39,4, Моксифлоксацин 38,2	

9	<i>Enterobacter</i> spp. (n = 46)	2,2	Меропенем 95,6, Дорипенем 95,1, Колистиметат натрия 93,5, Эртапенем 93,2, Амикацин 91,1, Имипенем, Левифлоксацин 88,9, Тигециклин 87,5, Ципрофлоксацин 84,4, Гентамицин 82,2	Цефоперазон/ сульбактам 76,5, Хлорамфеникол 76, Триметоприм / сульфаметаксозол 75,6, Цефепим 71,1, Тетрациклин 70, Цефтриаксон 68,9, Цефтазидим 66,7			
10	<i>Candida</i> spp. (n=33)	1,6					
11	<i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>haemolyticus</i> (n = 19)	0,9	Колистиметат натрия 100		Цефоперазон/ сульбактам 50 Триметоприм/ сульфаметаксозол 42,1	Дорипенем 22,2 Имипенем 21	Меропенем 18,8 Ампициллин/ сульбактам 17,6 Цефепим, Левифлоксацин 11,1 Цефтазидим, Ципрофлоксацин, Гентамицин 10,5
12	<i>Enterococcus faecium</i> (n = 19) VRE 10,5%	0,9	Линезолид, Тигециклин 100, Тейкопланин 94,1, Ванкомицин 89,5	Нитрофурантоин 62,5	Максифлоксацин 47,4	Тетрациклин 35,3	Левифлоксацин 6,7, Ципрофлоксацин 5,6
13	<i>Burkholderia (P.)</i> <i>cepacia</i> (n = 14)	0,7			Триметоприм / сульфаметаксозол 50	Цефепим 21,4	Цефтазидим 14,3
14	<i>Citrobacter</i> spp. (n = 13)	0,6	Колистиметат натрия, Дорипенем, Эртапенем, Имипенем, Меропенем, Нетилимидин 100, Амикацин, Ципрофлоксацин, Левифлоксацин 92,3, Гентамицин 91,7, Цефоперазон / сульбактам, Тигециклин 90,9, Нитрофурантоин 81,8	ЦС III-IV 76,9			Амоксициллин / клавуланат 8,3, Цефепим 7,7
15	<i>Serratia</i> spp. (n=13)	0,6	Имипенем, Меропенем, Эртапенем, Левифлоксацин 100, Цефепим, Ципрофлоксацин, Триметоприм / сульфаметаксозол 92,3, Цефоперазон / сульбактам 90,9, Амикацин 84,6	Цефотаксим 61,5	Цефтазидим 53,8		
16	<i>Stenotrophomonas (X.)</i> <i>maltophilia</i> (n = 10)	0,5	Триметоприм / сульфаметаксозол 80				Колистиметат натрия 16,7
17	<i>Morganella morganii</i> (n = 9)	0,4	Дорипенем, Эртапенем, Меропенем, Амикацин 100, Цефоперазон / сульбактам 87,5, Нетилимидин 85,7, Имипенем 80	Ципрофлоксацин, Левифлоксацин 77,8, Гентамицин 66,7	Цефепим 55,6, Цефтазидим 50		
18	<i>Moraxella (Branhamella)</i> <i>catarrhalis</i> (n = 8)	0,4	Амоксициллин / клавуланат, ЦС III-IV, Ципрофлоксацин, Имипенем, Левифлоксацин, Тетрациклин, Гентамицин 100			Ампициллин 33,3	
19	Другие (n = 40)	1,9					

необходимо использовать критерии, приведенные в национальных и международных рекомендациях [1, 2, 5, 6, 8–11].

NB! Прежде чем принять решение о назначении антибиотиков, помните: рост локальной и глобальной антибиотикорезистентности является результатом бесконтрольного использования АМП. В понятие нерациональной АМТ входит назначение препаратов группы резерва (карбапенемы, тигециклин, колистиметат натрия и др.) при внебольничных инфекциях легкой и средней тяжести, необоснованное пролонгирование сроков периоперационной антибиотикопрофилактики (АБП), назначение АМП без учета чувствительности возбудителей, продолжение лечения антибиотиками широкого спектра при наличии возможности деэскалации и т.д. Наличие дренажей, центрального венозного катетера (ЦВК), эндотрахеальной трубки, трахеостомической канюли, мочевого катетера, цистостомы, гастростомы, электродов ЭКС, а также случаи выделения патогенных или условно

патогенных микроорганизмов из вышеуказанных инвазивных устройств без признаков инфекционного процесса не являются показанием для проведения АМТ.

При выявлении пациента с признаками инфекции, возбудитель которой неизвестен, процесс выбора препаратов для эмпирической АМТ обязательно должен включать три этапа:

- I. стратификация риска наличия у пациента резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза;
- II. взятие биоматериала для бактериологического исследования;
- III. собственно эмпирическая АМТ инфекций в зависимости от локализации.

Этап I. Стратификация риска наличия у пациента резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

Стратификация риска основана на результатах анализа нескольких признаков: факта предшествующего пребывания в лечебных учреждениях, связи инфекции

Таблица 2
Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей и инвазивного кандидоза

Факторы риска	1 ТИП	2 ТИП	3a ТИП	3b ТИП	4 ТИП
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска БЛРС	Нозокомиальная без факторов риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ПРВ	Нозокомиальная с факторами риска ИК
Медицинская помощь	Не было обращений за медицинской помощью в последние 3 месяца	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождение в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в последние 3 месяца без проведения инвазивных процедур	Длительность текущей госпитализации (вне ОРИТ) < 10 дней, отсутствие оперативных вмешательств или инфекция, возникшая у оперированных пациентов в раннем п/о периоде (первые 5 дней)	Длительность текущей госпитализации ≥ 10 дней (в ОРИТ ≥ 7 дней) или инфекция, возникшая более чем через 5 дней после оперативного вмешательства	Пациенты 3b-типа с лихорадкой > 38,0°С более 6 дней, сохраняющейся на фоне адекватной АМТ и санированным очагом инфекции при наличии следующих факторов: 1) распространенная (2 и более локусов) колонизация <i>Candida spp.</i> ; 2) наличие двух и более факторов риска инвазивного кандидоза:
АМТ-терапия > 1 суток	Не было АМТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АМТ в последние 90 дней, особенно ФХ, ЦС III–IV поколения	Не получал АМТ или получал АБП не > 24 часов	Предшествующая АМТ в последние 90 дней карбапенемами, ФХ	- ЦВК; - лапаротомия; - полное парентеральное питание; - применение ГКС или иммуносупрессантов
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХПН, цирроз печени, сахарный диабет, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)	Любые пациенты	Тяжелое течение основного заболевания или наличие тяжелой ко-морбидности	
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ (Индия, Китай, Греция, Италия, Испания и др.)	Нет	Факторы риска MRSA, карбапенем-устойчивых энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> : носительство MRSA, наличие бронхоэктазов, муковисцидоза, постоянные дренажи > 1 месяца (мочевые, трахеостома, гастростома), применение ГКС или иммуносупрессантов	Предшествующая терапия/профилактика азолами (флуконазол)
Вероятные ПРВ или грибы <i>Candida spp.</i>	Нет	Энтеробактерии — продуценты БЛРС и/или устойчивые к ФХ или ПРП	Энтеробактерии — продуценты БЛРС	Энтеробактерии — продуценты БЛРС и карбапенемаз, MRSA, НФГОБ с множественной устойчивостью	Те же бактерии (3b тип) + <i>Candida spp.</i>

Обозначения: БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; ГКС — глюкокортикостероиды; ИК — инвазивный кандидоз; НФГОБ — неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*); ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ПРВ — полирезистентные возбудители; ПРП — полирезистентный пневмококк; ФХ — фторхинолоны; ЦВК — центральный венозный катетер; ЦС — цефалоспорины; MRSA — метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

с выполнением инвазивных процедур, предшествующей терапии АМП, особенностях пациента (табл. 2).

NB! Заполненную таблицу с указанием типа необходимо вклеить в медицинскую карту стационарного больного в день назначения эмпирической АМТ. При наличии у больного признаков из разных типов указывается тот, которому соответствует большее количество критериев.

Этап II. Взятие материала для микробиологического исследования

До первого введения АМП следует произвести забор биоматериала для микробиологического и ПЦР-исследования. Обязательным является исследование биоматериала как минимум из двух локусов: кровь из периферической вены (посев + ПЦР) и биоматериал из предполагаемого очага инфекции (посев + ПЦР). В случае если очагов инфекции несколько, забор биоматериала осуществляется из всех предполагаемых локусов. Взятие крови для микробиологического исследования осуществляется трехкратно в два флакона (аэробный + анаэробный) из разных периферических вен с интервалом

20–30 минут независимо от наличия лихорадки. Помимо взятия крови на микробиологическое исследование, выполняется дополнительный забор крови на ПЦР-исследование в 1 пробирку с ЭДТА. Для забора крови не использовать периферические и центральные венозные катетеры. Если у пациента имеет место тяжелая инфекция, а для получения биоматериала из инфекционного очага требуется неопределенно долгое время (бронхоскопия, оперативное вмешательство, инвазивная манипуляция и т. д.), антибиотики назначаются сразу после забора крови на стерильность и ПЦР-исследование, а биоматериал из инфекционного локуса получают, как только это будет возможно.

Правила забора биоматериала при необходимости можно уточнить у специалиста по микробиологической диагностике инфекций.

NB! В направлении в бактериологическую лабораторию обязательно указывается: *тип пациента* согласно стратификации риска наличия резистентных возбудителей; *тип посева* (первичный — каждый посев из нового очага инфекции, а также все посевы крови;

повторный — каждый повторный посев из имеющегося очага инфекции на фоне проводимой АМТ с целью контроля); предполагаемый *инфекционный диагноз* (например, инфекционный эндокардит, лихорадка неясного генеза, инфекция мочевыводящих путей и т.д.) или цель исследования; *антибактериальная терапия*, проводимая до получения образца (при наличии).

Этап III. Эмпирическая АМТ инфекций различной локализации (табл. 3–11)

Показанием для назначения эмпирической АМТ являются клинические, лабораторные и инструментальные

признаки инфекции. В дальнейшем эти данные дополняются результатами микробиологического исследования биоматериала, после получения которых необходима обязательная оценка адекватности АМТ и целесообразности ее коррекции в зависимости от спектра выделенных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам. Альтернативная схема применяется только при наличии аллергической реакции на препараты схемы выбора!

NB! Обращайте внимание на примечания к таблицам!

Таблица 3
Протокол эмпирической АМТ при инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП)

Общая структура возбудителей ИНДП (n = 249)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 57) MRSA 7%	22,9	Линезолид, Ванкомицин, Тигециклин 100, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат, Имипенем, Дорипенем, Эртапенем, Меропенем 93, Гентамицин, Левофлоксацин 91,2, Ципрофлоксацин 89,5				
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 42)	16,9	Линезолид, Ванкомицин, Амоксициллин /клавуланат, Ампициллин, ЦС I–IV, Тигецикин 100	Левофлоксацин 74,4			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 33)	13,3	Колистиметат натрия 93,3		Дорипенем 46,4 Гентамицин, Амикацин 45,4	ЦС IV 39,4%; Цефперазон / сульбактам, Левофлоксацин, Имипенем, Меропенем, Имипенем 34,3	
<i>Klebsiella spp.</i> (n = 22) ESBL+ 36,4% CPR 19,1%	8,8	Колистиметат натрия 100 Дорипенем 95, Меропенем 90,4, Амикацин, Имипенем 85,7 Цефоперазон / сульбактам 83,3, Эртапенем 80,9, Тигецклин 80	Гентамицин, ЦС V, Пиперациллин / тазобактам 76,1, ЦС III–IV 63,6, Амоксициллин / клавуланат 63,6, Левофлоксацин, ЦС II, Тобрамицин 61,9	Ципрофлоксацин 57,1, Налидиксовая кислота 53,8, Ампициллин / сульбактам 42,8, Моксифлоксацин 42,8	ЦС I 30	Ампициллин 0
<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 10)	4,0	Линезолид, Тигециклин, Ванкомицин 100 Нитрофурантоин 87,5	Ампициллин 66,6	Моксифлоксацин 55,5, Левофлоксацин, Ципрофлоксацин 40		
I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей						
I тип		II, IIIa тип			IIIb тип	
II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования						
III. Эмпирическая терапия						
Выбор: Левофлоксацин ¹ Альтернативный: Кларитромицин ^{1,2}		Выбор: Левофлоксацин ^{1,3} Альтернативный: Амоксициллин /клавуланат ¹		Выбор: Дорипенем ⁴ + Линезолид + Колистиметат натрия ⁵ Альтернативный ⁸ : Амикацин ⁶ + Ванкомицин + Колистиметат натрия ^{5,7}		

Примечания. 1 — у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — по 500 мг два раза в сутки; 3 — при наличии в анамнезе заболевания неэффективной АМТ левофлоксацином на амбулаторном этапе в течение 48 часов и более, вместо левофлоксацина назначается эртапенем по 1000 мг один раз в сутки в/в капельно; 4 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 1 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия дорипенема 1 г в течение 3–4 часов х три раза в сутки; 5 — ингаляционно 1–2 млн МЕ два раза в сутки, 6 — вводится один раз в сутки из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек); 7 — при аллергической реакции на полимиксины назначается дорипенем; 8 — схема назначается только по согласованию с клиническим фармакологом.

Таблица 4
Протокол эмпирической АМТ при инфекциях верхних дыхательных путей (ИВДП)

Общая структура возбудителей ИВДП (n = 60)						
Микроорганизмы	Доля %	% чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	менее 20%
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 30)	50	Амоксициллин / клавуланат, Ванкомицин, Линезолид, ЦС III–IV 100, Ампициллин 96,6, Левофлоксацин 83,3				
MSSA (n = 11)	18,3	Амоксициллин / клавуланат, Ванкомицин, Линезолид, Карбапенемы, Левофлоксацин, Триметоприм / сульфаметаксозол, Ципрофлоксацин, ЦС I–III 100			Ампициллин 36,6	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 8) ESBL+ 0 CPR 12,3%	13,3	Амикацин, Гентамицин ЦС III–IV 100, Карбапенемы, Колистиметат натрия, Триметоприм / сульфаметаксозол 87,5		Левофлоксацин, Ципрофлоксацин 50,0	Тигециклин 37,5	Амоксициллин / клавуланат 12,5, Ампициллин 0
<i>Escherichia coli</i> (n = 2) ESBL+ 50,0%	3,3	Амикацин, Карбапенемы, Колистиметат натрия, Левофлоксацин, Тигециклин, Ципрофлоксацин 100		Амоксициллин / клавуланат, Ампициллин, ЦС III–IV 50,0		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 2)	3,3	Колистиметат натрия 100		Амикацин, Гентамицин, Карбапенемы, Цефепим, Цефтазидим 50,0		
<i>Rothia mucilaginosa</i> (n = 2)	3,3	Амоксициллин / клавуланат, Гентамицин, Карбапенемы, Левофлоксацин, Ципрофлоксацин, ЦС III–IV 100		Ампициллин 50,0		
I. Эмпирическая терапия						
При данной локализации инфекции не существует дифференцировки схем АМТ по типу пациента ввиду малого количества анализируемых штаммов Выбор: Амоксициллин / клавуланат ¹ + Амикацин ² Альтернативный: Левофлоксацин ¹ + Полимиксин В ^{2,3}						

Примечания. 1 — предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — назначается только в случае, соответствующем критериям ИСМП данной локализации; 3 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг.

Таблица 5
Протокол эмпирической АМТ при инфекциях кожи и мягких тканей (ИКМТ)

Общая структура возбудителей ИКМТ (n = 416)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 93)	22,3	Линезолид, Ванкомицин, Амоксициллин / клавуланат, ЦС I–IV, Тигециклин, Хлорамфеникол 100, Ампициллин 98,8	Левофлоксацин 77,1			
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 91) MRSA 17,6	18,9	Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин 100, Нитрофурантоин 98,5, Триметоприм / сульфаметаксозол 97,8, Гентамицин 95,7, Ципрофлоксацин, Моксифлоксацин 93,6, Левофлоксацин 92,7, Оксациллин, Ампициллин / сульбактам, Пиперациллин / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат 82,4			Ампициллин 24,4	
<i>Coagulase-negative Staphylococcus spp.</i> (n = 76) MR 32,8%	18,2	Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин, 100, Нитрофурантоин 96,4, Триметоприм / сульфаметаксозол 84,2	Ципрофлоксацин, Левофлоксацин 77,4, Гентамицин 72,9, Моксифлоксацин 70,1, Ампициллин / сульбактам, Пиперациллин / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I–IV, Амоксициллин / клавуланат 67,2, Тетрациклин 61,1			Ампициллин 13,2

<i>Escherichia coli</i> (n = 39) ESBL+ 23,7%	9,3	Эртапенем, Имипенем, Меропенем, Дорипенем, Нитрофурантоин, Пиперацillin / тазобактам, Тигециклин, Колистиметат натрия 100, Цефоперазон/ сульбактам 96,8 Амикацин, Гентамицин, Амоксициллин / клавуланат 92,3, Хлорамфеникол 88,0, Левифлоксацин 83,7, Ципрофлоксацин 82,0	ЦС-IV 79,4, ЦС-III 76,3, Триметоприм / сульфаметаксозол 73,6, Цефазолин 69,5	Ампициллин / сульбактам 53,3, Ампициллин 41,0		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 19) ESBL+ 53% CPR 31,6%	4,5	Колистиметат натрия 94,1 Дорипенем 83,3	Эртапенем, Меропенем 78,9 Имипенем 68,4, Амикацин 61,1	Тигециклин 55,5, Триметоприм / сульфаметаксозол, ЦС IV 52,9, Ципрофлоксацин, Левифлоксацин, Гентамицин, ЦС III 47,3, Цефоперазон / сульбактам 41,1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 16)	3,8	Колистиметат натрия 92,8	Дорипенем 75 Гентамицин 73,3, Амикацин 62,5	Ципрофлоксацин, Имипенем 56,2, Левифлоксацин, Цефепим, Цефоперазон / сульбактам 53,3, Цефтазидим, Меропенем 50		

I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей

I тип	II, IIIa тип	IIIb тип
II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования		
III. Эмпирическая терапия		
Выбор: Амоксициллин / клавуланат ¹ Альтернативный: Левифлоксацин ¹	Выбор: Амикацин ² + Линезолид Альтернативный: Эртапенем + Ванкомицин	Выбор: Дорипенем ³ + Полимиксин В ⁴ + Линезолид + Флуконазол ⁵ Альтернативный: Ципрофлоксацин + Гентамицин ⁶ + Ванкомицин + Флуконазол ^{5,7}

Примечания. 1 — у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — вводится в дозе 15 мг/кг массы тела 1 р/сут. (при нормальной функции почек); 3 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 1 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия дорипенема 1 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 4 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг; 5 — нагрузочная доза составляет 12 мг/кг/сут. в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут. один раз в сутки. При отсутствии противопоказаний предпочтителен пероральный прием препарата. При септическом шоке на фоне раневой инфекции рассмотреть вопрос о назначении эхинокандинов (анидулафунгин, каспифунгин, микафунгин) вместо флуконазола; 6 — парентерально, 5 мг/кг/сут. однократно; 7 — в случае аллергии на флуконазол, замена препарата на эхинокандины (анидулафунгин, каспифунгин, микафунгин).

Таблица 6
Протокол эмпирической АМТ при инфекции мочевыводящего тракта (ИМВТ)

Общая структура возбудителей ИМВП (n = 864)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Escherichia coli</i> (n = 280) ESBL 26,1% CPR 1,5%	31,7	Меропенем, Дорипенем 99,2, Колистиметат натрия, Имипенем, Эртапенем, Тигециклин 98,5, Цефоперазон / сульбактам, Тикарциллин / клавуланат 95,7, Нитрофурантоин, Пиперацillin / тазобактам 94,2, Амикацин 92,1, Гентамицин 89,6 Тобрамицин 80,0	ЦС IV 75,8, ЦС-III 73,9, Триметоприм / сульфаметаксозол 70,6, ЦС II, Левифлоксацин 65,3, ЦС I, Нитроксолин 62,5	Налидиксовая кислота 49 Моксифлоксацин 46,2	Ципрофлоксацин 23,9	
<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 165)	18,7	Линезолид, Ванкомицин, Тигециклин 100, Нитрофурантоин 97,9	Ампициллин 76,2, Левифлоксацин, Ципрофлоксацин, Моксифлоксацин 74,8		Тетрациклин 29,4	Хлорамфеникол 10,8

<i>Klebsiella</i> spp. (n = 109) ESBL 51,1% CPR 19,1%	12,3	Колистиметат натрия 95,4, Меропенем 87,6, Амикацин 86,1, Дорипенем 85,8, Имипенем 81,6, Эртапенем 80,9	Цефоперазон / сульбактам 76,7, Гентамицин 75,2, Триметоприм / сульфаметаксозол 64,8, Тигециклин 62,3, ЦС III–IV 60,3	Амоксициллин / клавуланат, Левифлоксацин 59,6, Ципрофлоксацин 56,8, Хлорамфеникол 55,4, Налидиксовая кислота 2,5	Моксифлоксацин 37	Нитрофурантоин 11,4 Ампициллин / сульбактам 10,5
<i>Streptococcus</i> spp. (n = 75)	8,5	Ампициллин, Амоксициллин/ клавуланат, ЦС II–IV, Линезолид, Ванкомицин, Хлорамфеникол 100 Нитрофурантоин 95,6 Моксифлоксацин 94,4 Левифлоксацин 91,4		Тетрациклин 40,8		
<i>Proteus</i> spp. (n = 65)	7,3	Дорипенем, Эртапенем 100 Цефоперазон / сульбактам 98,1, Меропенем 96,8 Пиперациллин / тазобактам 94,5, Амикацин 90,6 Амоксициллин/ клавуланат 86,9, Имипенем 84, ЦС IV 80	ЦС III 78,1, Гентамицин 73,8, ЦС I–II 70,2, Левифлоксацин 67,1, Ампициллин / сульбактам 65,4, Ципрофлоксацин 60	Налидиксовая кислота 54,1, Триметоприм / сульфаметаксозол, Ампициллин 47,6, Хлорамфеникол 40		

I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей

I тип	II, IIIa тип	IIIb тип
--------------	---------------------	-----------------

II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования

III. Эмпирическая терапия

Выбор: Левифлоксацин ¹	Выбор: Эртапенем + Ванкомицин ^{2,6}	Выбор: Полимиксин В ⁴ + Дорипенем ⁵ + Ванкомицин ^{2,6}
Альтернативный: Амоксициллин/клавуланат ¹	Альтернативный: Амикацин ³ + Левифлоксацин	Альтернативный: Амикацин ³ + Ципрофлоксацин + Линезолид ⁶

Примечания. 1 — у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — при нарушении функции почек возможна замена ванкомицина на линезолид; 3 — вводится 1 р/сут. из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек); 4 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг; 5 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 1 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия дорипенема 1 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 6 — в случае катетерассоциированного цистита ванкомицин/линезолид заменить на нитрофурантоин.

Таблица 7
Протокол эмпирической АМТ при интраабдоминальной инфекции (ИАИ)

Общая структура возбудителей ИАИ (n = 202)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Escherichia coli</i> (n = 53) ESBL+ 20,8% CPR 0%	26,2	Колистиметат натрия, Дорипенем, Меропенем, Имипенем, Эртапенем, Нитрофурантоин, Тигециклин 100 Цефоперазон / сульбактам 97,7 Амикацин 96,2, Гентамицин 88,6, ЦС–IV 81,1	ЦС–III 79,2 Ципрофлоксацин 75,4 Левифлоксацин 73,9 Цефазолин 71,4 Триметоприм / сульфаметаксозол 62,2	Моксифлоксацин 55,5, Ампициллин 43,3		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 27) ESBL+ 18,5% CPR 17,3%	14,3	Колистиметат натрия 100 Меропенем 92,8 Гентамицин, Эртапенем 89,6 Дорипенем, Тигециклин 88,4 ЦС III–IV, Цефоперазон/сульбактам, Ципрофлоксацин 86,2 Амикацин, Имипенем, Левифлоксацин, Триметоприм/ сульфаметаксозол 82,7				
<i>Streptococcus</i> spp. (n = 22)	10,8	Линезолид, Ванкомицин, Амоксициллин/ клавуланат, ЦС I–IV, Тигецикин, Хлорамфеникол 100 Ампициллин 95,4 Левифлоксацин 86,3				

Enterococcus faecalis (n = 22)	10,8	Линезолид, Ванкомицин, Тигециклин 100, Нитрофурантоин 94,1, Цiproфлoксацин, Моксифлoксацин 85	Левofлoксацин 77,7 Ампициллин 66,6		
Staphylococcus aureus (n = 13) MRSA 15,3	6,4	Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин, Триметоприм / сульфаметаксозол, Гентамицин, Цiproфлoксацин, Левofлoксацин, Моксифлoксацин 100, Ампициллин/сульбактам, Пиперациллин / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I-IV, Амоксициллин / клавуланат 84,7			
Pseudomonas aeruginosa (n = 10)	4,9	Колистиметат натрия 87,5, Цефтазидим 80	Цефепим 70, Цефоперазон / сульбактам 62,5, Амикацин, Цiproфлoксацин, Левofлoксацин 60	Дорипенем, Меропенем, Имипенем 50,0	
I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей					
I, II, IIIa тип*			IIIb тип		
II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования					
III. Эмпирическая терапия					
Выбор: Амоксициллин / клавуланат ¹ Альтернативный: Цiproфлoксацин ¹ + Метронидазол ¹			Выбор: Меропенем ² + Полимиксин В ³ + Линезолид + Флуконазол ⁴ Альтернативный: Амикацин ⁵ + Тигециклин ⁶ + Левofлoксацин + Флуконазол ^{4,7}		

Примечание. 1 — у больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата; 2 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 2 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия меропенема 2 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 3 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг x 2 p/сут., при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг.; 4 — нагрузочная доза составляет 12 мг/кг/сут. в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут. один раз в сутки. При отсутствии противопоказаний предпочтителен пероральный прием препарата. При септическом шоке на фоне перитонита рассмотреть вопрос о назначении эхинокандинов (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин) вместо флуконазола; 5 — вводится один раз в сутки из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек); 6 — нагрузочная доза 100 мг, далее 50 мг каждые 12 часов; 7 — в случае аллергии на флуконазол, замена препарата на эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин); * — типы объединены в одну схему ввиду схожей структуры и чувствительности микроорганизмов.

Таблица 8
Протокол эмпирической АМТ при инфекциях кровотока

Общая структура возбудителей инфекций кровотока (n = 228)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> spp. (n = 84) MR 96,9%	36,8	Даптомицин 100, Ванкомицин 100, Тигециклин 98,7, Линезолид 95,7	Фосфомицин 64,1		Цiproфлoксацин, Левofлoксацин 32,1, Гентамицин, Моксифлoксацин 37,5	Ампициллин / сульбактам, Пиперацillin / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I-IV, Амоксициллин / клавуланат 3,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 24) ESBL+ 91%	14,4	Колистиметат натрия 84,2		Меропенем 52,3 Имипенем, Дорипенем 50,0 Эртапенем 42,1	Амикацин 36,3 Тигециклин 33,3 Цефоперазон / сульбактам 20,0	ЦС III-IV, Цiproфлoксацин, Левofлoксацин 9,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 15) MRSA 40%	9,0	Ванкомицин, Линезолид, Тигециклин 100 Триметоприм / сульфаметаксозол, Моксифлoксацин 85,7, Цiproфлoксацин, Левofлoксацин 80,0	Ампициллин/сульбактам, Амоксициллин / клавуланат, Пиперацillin / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I-IV 60,0			

<i>Escherichia coli</i> (n = 14) ESBL+ 85,8%	8,4	Колистиметат натрия, Дорипенем, Эртапенем, Меропенем, Тигециклин, Имипенем 100, Цефоперазон / сульбактам 83,3	Амикацин 71,4	Триметоприм / сульфаметаксозол 28,5, Ципрофлоксацин, Левифлоксацин, Моксифлоксацин 23	ЦС III–IV 14,2
--	-----	--	---------------	---	----------------

I. Стратификация пациентов по риску наличия резистентных возбудителей

I тип	II, IIIa тип	IIIb тип
-------	--------------	----------

II. Взятие биоматериала для бактериологического исследования

III. Эмпирическая терапия

Выбор: Цефазолин Альтернативный: Левифлоксацин	Выбор: Цефазолин + Ванкомицин ¹ Альтернативный: Ципрофлоксацин + Даптомицин ²	Выбор: Меропенем ³ + Полимиксин В ⁴ + Даптомицин ² Альтернативный: Амикацин ⁵ + Тигециклин ⁶ + Ванкомицин ¹
---	---	--

Примечание. 1 — при нарушении функции почек возможна замена ванкомицина на даптомицин; 2 — 6 мг/кг массы тела один раз в сутки в/в капельно (при нормальной функции почек); 3 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 2 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия меропенема 2 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 4 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг; 5 — один раз в сутки из расчета 15 мг/кг массы тела (при нормальной функции почек); 6 — нагрузочная доза 100 мг, далее 50 мг каждые 12 часов.

Таблица 9

Протокол эмпирической АМТ при глубокой перипротезной инфекции суставов

Общая структура возбудителей инфекций после эндопротезирования суставов (n = 47)						
Микроорганизмы	Доля, %	Процент чувствительности к антибиотикам				
		100–80%	79–60%	59–40%	39–20%	Менее 20%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 24) MRSA 8,3%	51	Линезолид, Тигециклин, Триметоприм / сульфаметаксозол, Ванкомицин 100, Фосфомицин, Гентамицин 95,4 Ампициллин / сульбактам, Амоксициллин / клавуланат, Пиперацillin / тазобактам, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем, ЦС I–IV 91,7, Ципрофлоксацин 91,6 Моксифлоксацин, Левифлоксацин 86,9				
<i>Coagulase-negative Staphylococcus spp.</i> (n = 10) MR 50%	21,2	Линезолид, Тигециклин, Ванкомицин 100, Фосфомицин 83,3	Ципрофлоксацин, Левифлоксацин 70,0 Триметоприм / сульфаметаксозол 60,0	Гентамицин, ЦС I–IV, Ампициллин / сульбактам, Амоксициллин / клавуланат, Пиперацillin / тазобактам, Тикарциллин / клавуланат, Дорипенем, Имипенем, Меропенем, Эртапенем 50,0		
<i>Streptococcus spp.</i> (n = 6)	12,7	Амоксициллин / клавуланат, Ампициллин, Цефепим, Цефтриаксон, Хлорамфеникол, Линезолид, Ванкомицин 100	Левифлоксацин 66,6			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 3)	6,3	Колистиметат натрия 100	Ципрофлоксацин, Левифлоксацин, Меропенем 66,6		Амикацин, Цефепим, Имипенем 33,3	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 2) ESBL+ 100%	4,2	Колистиметат натрия, Триметоприм / сульфаметаксозол 100		Ципрофлоксацин, Дорипенем, Эртапенем, Левифлоксацин 50,0		
I. Эмпирическая терапия						
При данной локализации инфекции не существует дифференцировки схем АМТ по типу пациента ввиду малого количества анализируемых штаммов						
Выбор: Линезолид + Полимиксин В ¹						
Альтернативный: Ванкомицин + Полимиксин В ^{1,2}						

Примечание. 1 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг; 2 — в случае аллергии на Полимиксин В, к ванкомицину добавить комбинацию Ципрофлоксацин + Дорипенем.

NB! При сохраняющейся лихорадке и симптомах интоксикации на фоне проведения адекватной антибактериальной терапии в течение 4–6 дней следует помнить о IV типе пациентов (табл. 2) и рассмотреть вопрос о необходимости назначения антимикотиков.

Алгоритм назначения эмпирической АМТ пациентам с агранулоцитозом

Показания для назначения АМТ у пациентов с агранулоцитозом:

- 1) Повышение температуры тела $> 38,3^{\circ}\text{C}$ или повышение $> 38,0^{\circ}\text{C}$ продолжительностью более 1 часа, не связанное с введением пирогенных препаратов (компонентов крови, колониестимулирующие факторы и др.) и (или)
- 2) Наличие очага инфекции (например, пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.).

При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков.

При выявлении у пациента с нейтропенией признаков инфекции производится обязательное взятие клинического материала для бактериологического исследования из предполагаемого очага инфекции в кратчайшие сроки.

Микробиологическое исследование крови. Кровь из вены берут до введения антибиотиков (если пациент уже получает АМП, предпочтительно взятие крови непосредственно перед очередным введением или перед введением вновь назначаемого АМП) трехкратно в два флакона с интервалом 30 минут из разных периферических вен; при подозрении на катетерассоциированную инфекцию кровотока (КАИК) проводят взятие крови одновременно из периферических вен и из ЦВК. На основании разницы во времени регистрации роста микроорганизмов можно предположить инфицирование ЦВК, как источника КАИК — рост бактерий во флаконах с кровью, взятой из ЦВК, начинается раньше, чем в крови из вены.

Забор крови для микробиологического исследования следует проводить с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Выделение коагулазонегативных стафилококков (основную долю которых составляет *Staphylococcus epidermidis*), как этиологической причины инфекции кровотока, должно быть подтверждено двумя гемокультурами, поскольку высока вероятность контаминации этими микроорганизмами исследуемых образцов крови. При сохраняющейся температуре ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) посевы крови проводят ежедневно.

Микробиологическое исследование ЦВК. При подозрении на КАИК катетер чаще всего удаляют и направляют на исследование в бактериологическую лабораторию. Если больной переведен из другого стационара с ЦВК, то катетер удаляют в день поступления в клинику. Для бактериологического исследования используется асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5–6 см. Диагностически значимым (подтверждает инфицирование катетера) при полуколичественном исследовании является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 КОЕ, при количественном — $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Микробиологическое исследование биоматериала из предполагаемого очага инфекции. Взятие биоматериала из предполагаемых очагов инфекции производится в соответствии с правилами, определенными бактериологической лабораторией.

После взятия клинического материала для бактериологического исследования, незамедлительное начало АМТ (табл. 11). Назначение схемы эмпирической АМТ должно осуществляться в зависимости от предполагаемой продолжительности нейтропении (см. комментарии к табл. 11): первая категория — пациенты с предполагаемым периодом агранулоцитоза менее 7 суток (стандартный риск), вторая категория — пациенты с предполагаемым периодом агранулоцитоза более 7 суток (высокий риск).

Таблица 10
Протокол эмпирической АМТ при нейтроинфекциях

I. Эмпирическая терапия
Общая структура возбудителей при данной локализации инфекции не представлена ввиду малого количества анализируемых штаммов.
Выбор: Ванкомицин ¹ + Меропенем ²
Альтернативный: Ципрофлоксацин ³ + Линезолид

Примечание. 1 — при нарушении функции почек возможна замена ванкомицина на линезолид; 2 — препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 2 г в/в болюсно. Сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия меропенема 2 г в течение 3–4 часов три раза в сутки; 3 — по 600 мг два раза в сутки в/в капельно.

Таблица 11
Протокол эмпирической АМТ у пациентов с агранулоцитозом

I. Эмпирическая терапия
1 шаг: Меропенем ¹ + Полимиксин В ²
2 шаг (при неэффективности терапии): через 48 часов добавить к схеме Даптомицин ^{3,4}

Примечание. 1 — для пациентов стандартного риска: инфузия меропенема 1 г в течение 30 минут три раза в сутки; для пациентов высокого риска: препарат вводить в виде продленной инфузии. Перед первой инфузией препарата (т.е. только в первые сутки лечения) вводится нагрузочная доза 1 г в/в болюсно, сразу после нагрузочной дозы продленная инфузия меропенема 1 г в течение 3–4 часов три раза в сутки, 2 — суточная доза для в/в капельного введения у пациентов с нормальной функцией почек и массой тела до 65 кг — по 50 мг два раза в сутки, при массе тела от 65 до 90 кг — по 75 мг два раза в сутки, более 90 кг — по 100 мг два раза в сутки с интервалом в 12 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 2,5 мг/кг, 3–6 мг/кг массы тела один раз в сутки в/в капельно (при нормальной функции почек), 4 — в случае выявления нозокомиальной пневмонии даптомицин заменить на линезолид.

В случае отсутствия положительного эффекта от проводимого лечения в течение 72 часов, необходимо рассмотреть вопрос о добавлении противогрибковой и (или) противовирусной терапии.

При получении информации о возбудителе необходима обязательная оценка адекватности АМТ и рассмотрение вопроса о деэскалации в зависимости от спектра выделенных микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам.

Варианты деэскалации:

- 1) в посевах выявлен рост грамположительных микроорганизмов — отмена меропенема, полимиксина В, продолжить/добавить даптомицин до получения заключения о чувствительности;
- 2) в посевах получен рост грамотрицательных микроорганизмов — отмена даптомицина. Дальнейшая

Таблица 12
Схемы АМТ клостридиального колита

Степень тяжести инфекции, вызванной <i>C. difficile</i>	Препараты выбора	Альтернатива	Примечание
Легкая / средняя	Метронидазол 0,5 г × 3 р/сут. внутрь	Ванкомицин 0,125 г × 4 р/сут. внутрь	Курс лечения — 10 дней. Отмена системной АМТ (при возможности). Не назначать антиперистальтические препараты (лоперамид)
Тяжелая	Ванкомицин 0,125 г × 4 р/сут. внутрь	При невозможности приема внутрь (илеус) Ванкомицин 0,5 г × 4 р/сут. в клизмах	
Осложненная	Ванкомицин 0,125 г × 4 р/сут. внутрь + Метронидазол 0,5 г × 3 р/сут. в/в + Ванкомицин 0,5 г × 4 р/сут. в клизмах		

деэскалация производится в зависимости от выявления конкретного возбудителя. Примеры деэскалации: *E. coli* — смена АМТ на эртапеном 1000 мг один раз в сутки в/в капельно; *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* — продолжить меропенем + полимиксин В до получения заключения о чувствительности; *B. ceracia* — смена терапии на триметоприм/сульфаметоксазол.

После получения окончательно ответа лаборатории — деэскалация терапии, учитывая характер, чувствительность и данные о минимальной подавляющей концентрации (МПК) возбудителя.

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных *C. difficile* [12–13].

Клостридиальная инфекция (КИ) — острый эпизод диареи, вызванный токсигенным штаммом *C. difficile*. Диагностическим экспресс-тестом является анализ фекалий на наличие токсина А и В *C. difficile*. Исследованию на наличие токсина подлежат пациенты с диареей на фоне проводимой или предшествующей АМТ. В редких случаях клинические проявления клостридиального колита (интоксикация, повторное повышение температуры тела на фоне приема АМП) на начальных этапах заболевания могут не сопровождаться диареей, однако это также может потребовать исследования кала на токсин. Дополнительным методом является бактериологический посев на *C. difficile*. При клиническом подозрении показана эмпирическая терапия КИ (табл. 12). Отрицательные результаты на токсин не дают оснований исключить клостридиальную инфекцию. Микробиологически ванкомицин и метронидазол являются равноэффективными препаратами. Выбор АМТ зависит от выраженности симптомов и тяжести состояния пациента.

Легкая /средняя степень — диарея и какие-либо симптомы, не относящиеся к критериям тяжелой и осложненной формы. *Тяжелая* — в дополнение к диарее альбумин крови менее 30 г/л + лейкоцитоз $15 \times 10^9/\text{л}$ или боли в животе. *Осложненная* — перевод в ОРИТ по поводу КИ, гипотензия, фебрильная лихорадка (более $38,5^\circ\text{C}$), кишечная непроходимость или вздутие живота, нарушение сознания, лейкоцитоз более $35 \times 10^9/\text{л}$ или менее $2 \times 10^9/\text{л}$, лактат крови более 2,2 ммоль/л, органная недостаточность. *Рецидивирующая* — возвращение симптомов в течение 8 недель после окончания терапии.

Действия при получении результатов микробиологического исследования

После получения микробиологического отчета необходимо согласовать изменение схемы АМТ с врачом-клиническим фармакологом.

Оценка эффективности и критерии отмены АМП

Оценка эффективности АМТ должна проводиться не ранее чем через 48 часов после назначения антибиотиков.

Общие критерии эффективности АМТ представлены в таблице 13.

Таблица 13
Критерии эффективности АМТ

1. Тенденция к нормализации температуры тела
2. Нормализация ЧСС, АД, ЧД
3. Нормализация нервно-психического статуса
4. Восстановление диуреза
5. Нормализация работы кишечника, появление чувства голода
6. Уменьшение местных симптомов воспаления
7. Снижение лейкоцитоза

Если нет улучшения в течение 3–4 дней проведения АМТ, необходимы следующие действия:

1. исключить недренированный очаг хирургической инфекции (абсцесс, несостоятельность анастомоза, раневая инфекция и т.д.);
2. оценить результаты микробиологического исследования на предмет резистентности к применяемым антибиотикам. При обнаружении резистентных бактерий необходима консультация пациента клиническим фармакологом для коррекции АМТ;
3. рассмотреть вопрос о наличии небактериальной инфекции (системный микоз, вирусная инфекция);
4. поиск причин неинфекционного генеза воспалительных изменений.

В большинстве случаев длительность *эффективной* АМТ составляет 5–7 суток, этого времени достаточно для уменьшения микробной массы ниже критического уровня. Исключение составляют бактериальный эндокардит, туберкулез, вторичный гнойный менингоэнцефалит, инфекции кровотока, вызванные *S. aureus*. Необоснованно длительное применение АМТ приводит к появлению и распространению резистентных микроорганизмов, развитию у больных новых нозокомиальных суперинфекций, антибиотикоассоциированного колита, аллергических и (или) токсических реакций. В конечном итоге это ухудшает состояние пациента и снижает эффективность лечения.

Критерии отмены АМТ

1. Адекватная хирургическая санация очага инфекции (если необходимо).
2. Улучшение состояния пациента (табл. 13).

Таблица 14
Использование ПКТ для принятия решения о назначении АМТ

Уровень ПКТ	< 0,25 мкг/л	< 0,5 мкг/л	≥ 0,5 мкг/л	> 1 мкг/л
Рекомендации по назначению АМП	Настоятельно НЕ рекомендуется	НЕ рекомендуется	Рекомендуется	Настоятельно рекомендуется

Таблица 15
Использование ПКТ для принятия решения об отмене АМТ

Уровень ПКТ	<0,25 мкг/л или снижение на >90% от исходного	< 0,5 мкг/л или снижение на > 80% от исходного	≥ 0,5 мкг/л	> 1 мкг/л
Рекомендации по отмене АМП	Отмена АМТ настоятельно рекомендуется	Отмена АМТ рекомендуется	Отмена АМТ НЕ рекомендуется	Отмена АМТ настоятельно НЕ рекомендуется

- Температура тела $\leq 37,0-37,2^{\circ}\text{C}$ (для тяжелобольных в ОРИТ $\leq 37,7^{\circ}\text{C}$) в течение 24–48 часов.
- Снижение в динамике уровня лейкоцитов и биомаркеров воспаления (прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок).
- Для больных с агранулоцитозом повышение числа лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (подтвержденное двумя анализами крови).

Биомаркеры бактериальных инфекций

Для диагностики бактериальных инфекций, а также оценки эффективности АМТ и принятия решения об отмене антибиотиков могут быть использованы различные биомаркеры (прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок), обладающие различной чувствительностью и специфичностью.

NB! Исследование уровня любого биомаркера должно проводиться систематически: 1 — в день установки диагноза инфекции и назначения АМТ; 2 — через 48–72 часа после начала АМТ для оценки ее эффективности; 3 — через 5–7 суток от начала АМТ для принятия решения о ее отмене. Если через 48–72 часа уровень биомаркеров инфекции остается высоким или увеличивается, а также отсутствует клиническое улучшение, см. алгоритм «Если нет улучшения...».

Пресепсин (ПСР) — высокочувствительный биомаркер бактериального и грибкового воспаления. Пиковый уровень через 2–3 часа от начала инфекции. Уровни пресепсина в норме и при инфекции: отсутствие инфекции < 300 пг/мл; локальная инфекция 300–600 пг/мл, тяжелая инфекция/сепсис > 600 пг/мл, септический шок > 1100 пг/мл. Ограничения специфичности: почечная недостаточность, некроз тканей без бактериального воспаления и другие состояния, сопровождающиеся активным фагоцитозом.

Прокальцитонин (ПКТ) — биомаркер бактериальных инфекций, обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью. Входит в рекомендации по диагностике и лечению сепсиса в том числе в международные рекомендации Surviving Sepsis Campaign 2016. Пиковый уровень достигается через 6–12 часов от начала инфекции. Уровни ПКТ в норме и при инфекции: норма 0,05 нг/мл; ССВР без инфекции 0,05 нг/мл; локальная инфекция 0,17–1,1 нг/мл; сепсис > 1,1 нг/мл; септический шок > 7 нг/мл. Уровень ПКТ может быть использован (наряду с клиническими, лабораторными и инструментальными данными) для принятия решения о назначении (табл. 14) и отмене (табл. 15) АМТ.

Ограничения специфичности ПКТ: первые дни после тяжелой травмы, высокотравматичного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов (повышение); инвазивные микозы (слабо реагирует на грибковую инфекцию); тяжелый кардиогенный и другие формы шока (повышение); тяжелый цирроз печени, острый или хронический вирусный гепатит (повышение); мелкоклеточный рак легкого (повышение); медуллярный С-клеточный рак щитовидной железы (повышение).

Пересмотр протокола

Протокол действителен с октября 2018 года, планируемая дата пересмотра — сентябрь 2019 года.

Список литературы

- Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН и РАМН, проф. В. С. Савельева, чл.-корр. РАМН, проф. Б. Р. Гельфанда. — М. Боргес. — 2011. — 98 с.
- Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов / Под ред. акад. РАМН, проф. Н. А. Лопаткина, проф. О. И. Аполихина, проф. Д. Ю. Пушкар, член-корр. РАМН, проф. А. А. Камалова, проф. Т. С. Перепановой. — М.; 2014.
- Гусаров В. Г., Лашенкова Н. Н., Петрова Н. В., Деметиненко М. В., Шилкин Д. Н., Нестерова Е. Е., Замятин М. Н. Протоколы эмпирической антимикробной терапии как инструмент улучшения качества неотложной медицинской помощи пациентам с инфекцией в многопрофильном хирургическом стационаре // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 4, № 33 (296). — С. 24–28.
- Гусаров В. Г., Карпов О. Э., Деметиненко М. В., Нестерова Е. Е., Лашенкова Н. Н., Замятин М. Н. Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у хирургических больных как результат мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре // Медицинский вестник Юга России. — 2017. — Т. 8, № 1. — С. 51–59.
- Клинические рекомендации по профилактике катетер-ассоциированных инфекций и уходу за центральным венозным катетером (ЦВК) / Под ред. Д. Ш. Биккуловой, Д. В. Заболотского, О. Н. Ершовой, В. В. Кулабухова. — М. 2015. — 30 с.
- Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. Б. Р. Гельфанда. — М.: МИА (Медицинское информационное агентство). 2016. — 176 с.
- Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. — М.: Издательство «Патент», 2018. — 156 с.
- Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. — Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. — 72 с.
- Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. / Под ред. Б. Р. Гельфанда, В. А. Кубышкина, Р. С. Козлова, Н. Н. Хачатрян. — М.: 2015. — 109 с.
- Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. — М., 2014. — 58 с.
- CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections, January 2016. Available at: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInf-Def_current.pdf
- Cohen S. H., Gerding D. N., Johnson S. et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control and Hosp Epidemiol. 2010; 31: 431–55.
- Surawic C. M., Brandt L. J., Binion D. G. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am J Gastroenterol. 2013; 108:478–498; doi: 10.1038/ajg.2013.4.
- Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N., Lashenkova N., Dementienko M., Shilkin D., Nesterova E. Results of antimicrobial stewardship program implementation in multidisciplinary hospital. ICU Management & Practice. 2018; 18(2): 125–127.

Для цитирования. Карпов О. Э., Замятин М. Н., Гусаров В. Г., Орлова О. А., Фомина В. С., Камышова Д. А., Каменова Е. Е., Деметиненко М. В., Петрова Л. В., Лашенкова Н. Н., Колосов Д. А. Протокол эмпирической антимикробной терапии стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (четвертая редакция, 2018 год) // Медицинский алфавит. Серия «Неотложная медицина и кардиология». — 2019. — Т. 1. — 16 (391). — С. 58–71