

М. А. Кучеренко

# АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ

*Методические рекомендации*

*Рекомендовано Обществом акушеров-гинекологов  
Санкт-Петербурга и СЗ РФ*



ex libris

ЖУРНАЛЪ

АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛЪЗНЕЙ

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта Северо-Западного отделения РАМН

М. А. Кучеренко

# **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ**

Методические рекомендации

*Рекомендовано Обществом акушеров-гинекологов  
Санкт-Петербурга и СЗ РФ*



ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л  
Санкт-Петербург, 2010

УДК 618.2-085:615.281.9  
ББК 57.16+52.81  
К95

*Под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ,  
доктора медицинских наук, профессора Э. К. Айламазяна*

**Кучеренко М. А.**

**К95 Антибактериальная терапия в акушерстве:** методические рекомендации / М. А. Кучеренко; ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: «Изд-во Н-Л», ООО, 2010. — 52 с. — (Серия Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней»)

**ISBN 978-5-94869-092-6**

В методических рекомендациях содержатся стандарты применения антибактериальных препаратов в акушерстве, разработанные в НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН. Рассмотрены группы антибиотиков, особенности их применения при беременности и грудном вскармливании, соотношение степени риска с потенциальной пользой от назначения лекарственного средства. Даны схемы терапии некоторых инфекционных заболеваний в акушерстве.

Пособие предназначено для практикующих врачей акушеров-гинекологов, работающих в акушерских стационарах, а также для аспирантов и клинических ординаторов.

УДК 618.2-085:615.281.9  
ББК 57.16+52.81

**ISBN 978-5-94869-092-6**

© ООО «Издательство Н-Л», 2010  
© Кучеренко М. А., 2010  
© «Журнал акушерства и женских  
болезней», 2010

---

## СОДЕРЖАНИЕ

---

Список сокращений .....	4
Введение .....	5
Глава 1. Этиология и особенности течения инфекционных заболеваний в акушерстве .....	8
Глава 2. Группы антибактериальных препаратов .....	11
Группа пенициллинов .....	11
Группа цефалоспоринов .....	15
Группа карбапенемов .....	19
Группа макролидов .....	20
Группа монобактамов .....	22
Группа фторхинолонов .....	23
Группа аминогликозидов .....	26
Группа линкосамидов .....	29
Группа гликопептидов .....	30
Группа нитроимидазолов .....	31
Глава 3. Антибактериальная терапия некоторых инфекционных заболеваний в акушерстве .....	33
Стрептококковая инфекция у беременных .....	33
Хориоамнионит .....	34
Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц .....	35
Послеродовой эндометрит .....	37
Лактационный мастит .....	39
Раневая инфекция передней брюшной стенки (после кесарева сечения) и промежности (после перинео- или эпизиотомии) .....	41
Акушерский перитонит .....	42
Сепсис .....	43
Глава 4. Антибиотикопрофилактика в акушерстве.....	47
Заключение.....	50

---

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

АБ	—	антибиотики
АТ	—	антибактериальная терапия
АГ	—	аминогликозид
АБП	—	антибиотикопрофилактика
ГЭБ	—	гематоэнцефалический барьер
ЛС	—	лекарственное средство
МВП	—	мочевыводящие пути
МЛ	—	макролиды
МНН	—	международное непатентованное название
СВР	—	системная воспалительная реакция
СМЖ	—	спинномозговая жидкость
ФХ	—	фторхинолоны
ЦС	—	цефалоспорины (ЦС I, II, III, IV поколения)
ЦНС	—	центральная нервная система
MRSA	—	метициллинорезистентный <i>S. aureus</i>
PRSA	—	пенициллинорезистентный <i>S. aureus</i>

---

## ВВЕДЕНИЕ

---

Антибактериальная терапия играет ведущую роль в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, имеющих существенный удельный вес в структуре заболеваемости беременных и родильниц.

Сложность применения антибактериальной терапии в акушерстве обусловлена:

1. Излишне широким, подчас необоснованным, применением антибиотиков и отсутствием четких показаний к их назначению.
2. Высокой частотой трансплацентарного перехода антибактериальных препаратов и их воздействия на плод.
3. Ограничением грудного вскармливания.
4. Невозможностью рациональной антибиотикотерапии без адекватного микробиологического мониторинга, что не всегда может быть доступно родильным домам.

Рациональное и эффективное применение АБ во время беременности предполагает выполнение следующих условий.

*1. Необходимо использовать лекарственные средства только с установленной безопасностью применения при беременности.*

Выделяют следующие виды повреждающего действия препаратов на плод: тератогенный (развитие аномалий плода), эмбриолетальный (до- и постимплантационная гибель плода), эмбрио- и фетотоксический эффект, когда имеют место морфофункциональные нарушения отдельных клеточных систем эмбриона и плода.

Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты, под которыми понимают анатомические пороки развития, нарушения гистогенеза с последующей функциональной неполноценностью органов и систем у плода. Так, применение аминогликозидов у беременных может вызвать повреждение VIII пары черепно-мозговых нервов у плода, что влечет за собой нарушение развития органа слуха. Тетрациклины откладываются в костной ткани, вызывая дисколорацию зубов, гипоплазию зубной эмали плода. Левомецетин вызывает развитие апластической анемии.

Основываясь на данных, полученных в исследованиях на людях и, в большей степени, на животных, а также оценке соотношения пользы и риска, лекарственные препараты предложено классифицировать (США) по степени риска для плода:

- **Категория А** — к ней относятся лекарственные препараты, у которых не было выявлено тератогенных свойств в эксперименте и в контролируемых исследованиях на людях. Вероятность повреж-

дения плода при использовании этих препаратов маловероятна, но полностью исключить риск нельзя. В связи с этим применение лекарственных средств этой категории у беременных показано при обосновании их необходимости.

- **Категория В** — в эту категорию входят лекарственные средства, у которых не выявлена тератогенность в эксперименте; в контролируемых исследованиях на беременных этот вопрос не изучался. В эту категорию попадают также лекарства, у которых в эксперименте наблюдали неблагоприятное влияние на плод, но эти данные не подтверждались в специально проведенных исследованиях на женщинах, применявших данный препарат в первый триместр (нет доказательств риска и в поздние сроки) беременности.
- **Категория С** — препараты с выявленным неблагоприятным действием на плод в исследованиях на животных, но адекватного изучения этих препаратов в клинических условиях не проводилось. Сюда же входят препараты, не прошедшие тестирования ни в эксперименте, ни в клинике.
- **Категория D** — к ней относятся лекарственные средства, обладающие тератогенными свойствами. Предпочтение в определенных клинических случаях рекомендуется отдавать другим препаратам со сходным фармакологическим действием. Только в редких случаях, при чрезвычайных обстоятельствах, препараты этой категории могут быть назначены беременным. При этом женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.
- **Категория X** — в эту категорию входят лекарственные средства с доказанной тератогенностью при использовании в клинических условиях. Эти медикаменты противопоказаны для применения в период беременности.

## **2. При назначении препаратов следует учитывать срок беременности.**

Чувствительность плода к антибактериальным препаратам различна в разные стадии эмбриогенеза. Выделяют 5 периодов, определяющих чувствительность эмбриона, плода и новорожденного к антибактериальным препаратам.

1. До оплодотворения или в период имплантации.
2. Постимплантационный период или период органогенеза.
3. Период, соответствующий II и III триместрам беременности.
4. Роды.
5. Послеродовой период и кормление грудью.

Плод наиболее чувствителен к антибиотикам в постимплантационном периоде, т. е. в I триместре беременности. Применение лекарственных препаратов в этот период сопряжено с особым риском развития тератогенных эффектов. Во II и III триместрах риск повреждения меньше, так как на этой стадии развития большинство органов и систем плода уже дифференцировано и менее подвержено повреждающему воздействию лекарственных средств.

### ***3. В процессе лечения необходим тщательный контроль состояния матери и плода.***

Для рационального использования антибактериальных препаратов во время беременности с учетом возможного побочного действия на мать, плод и новорожденного антибиотики разделены на 3 группы:

**Группа I** — включает антибиотики, применение которых во время беременности противопоказано. В нее входят тетрациклин, стрептомицин, канамицин, фторхинолоны, клиндамицин.

**Группа II** — включает антибактериальные препараты, которые во время беременности следует применять с осторожностью (аминогликозиды, монобактамы, нитрофураны). Препараты этой группы назначают беременным только по строгим показаниям при тяжелых заболеваниях, возбудители которых устойчивы к другим антибиотикам, или в случаях, когда проводимое лечение неэффективно.

**Группа III** — в эту группу входят препараты, не оказывающие эмбриотоксического действия — пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, являющиеся препаратами выбора при лечении инфекционной патологии у беременных и родильниц.

При лечении послеродовых воспалительных заболеваний спектр antimicrobных препаратов может быть существенно расширен, однако грудное вскармливание на период лечения матери ограничивается.

## ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСТВЕ

Определяющим принципом рациональной антибактериальной терапии в акушерстве является знание этиологической структуры заболевания.

По данным современных исследований, микрофлора влагалища представлена многочисленными видами бактерий, грибов, простейших (табл. 1.1).

Таблица 1.1

### Нормальная микрофлора влагалища

Часто присутствуют	Часто присутствуют в низких концентрациях	Находят у некоторых женщин	Находят редко
<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Staphyl. epidermidis</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Micrococcus spp.</i> <i>Propionibacterium spp.</i> <i>Veillonella spp.</i>	<i>Clostridium spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Ureaplasma urealiticum</i>	<i>Candida spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphyl. aureus</i> <i>Mycoplasma fermentas</i>

Нормальную (резидентную) микрофлору влагалища определяют преимущественно микроскопически, оценивая микробное население (микробиоту) и морфологическую реакцию со стороны организма (наличие лейкоцитов, слизи). Физиологический микробиоценоз влагалища отличается доминированием лактобацилл и отсутствием лейкоцитов во влагалищном содержимом. В состав нормальной микрофлоры входит большое число разнообразных видов анаэробных бактерий ( $10^8$ – $10^9$  КОЕ/мл), а также факультативных анаэробов в относительно меньшем количестве ( $10^2$ – $10^3$  КОЕ/мл). Последние представлены фекальной микрофлорой — *Escherichia coli*, *Enterococcus sp.* и др. В состав нормальной микрофлоры могут входить микоплазмы и уреоплазмы.

Микрофлору влагалища следует рассматривать, как своеобразную экологическую систему, реагирующую на любые изменения состояния организма женщины. Во время беременности создаются благоприятные условия для жизнедеятельности молочнокислых бактерий. Их количество резко возрастает, и они вытесняют другие виды условно-патогенных бактерий. В процессе родов происходит самоочищение родовых путей и в первые сутки после родов в полости матки, цервикальном канале, влагалище и на коже промежности

количество микроорганизмов незначительно. В дальнейшем отмечается постепенное увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов в половых органах, тогда как количество лактобацилл резко снижается. При нарушении оттока лохий, травмах родовых путей и других неблагоприятных факторах повышается риск развития послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний.

Возбудителями инфекционных осложнений в акушерстве могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы (табл. 1.2).

Таблица 1.2

**Эндогенная микрофлора, обладающая этиологической значимостью при инфекционных осложнениях в акушерстве**

Аэробные грамположительные кокки	Анаэробные бактерии
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella disiens</i> <i>Fusobacterium spp.</i>
Аэробные грамотрицательные палочки	Внутриклеточные патогены
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealiticum</i>

Считается, что возбудителями воспалительных заболеваний органов малого таза могут быть *M. hominis* и *U. urealiticum*. Однако эти микроорганизмы скорее комменсалы, чем патогены и, если играют какую-то роль в развитии воспалительных заболеваний, то в очень небольшом проценте случаев.

Возбудителями большинства инфекций в акушерстве является эндогенная флора кожи пациента, слизистых оболочек или полых органов, включающая различные сочетания условно-патогенной аэробной и анаэробной флоры. При этом наблюдается активация собственной условно-патогенной флоры, инфекционный процесс развивается путем восходящего инфицирования в условиях реализации факторов риска, которые можно разделить на две группы.

Первая группа факторов связана с состоянием организма женщины до и во время беременности и к ней относятся иммуносупрессия, обусловленная беременностью, хронические соматические заболевания, ожирение, анемия, низкий социальный статус, прием кортикостероидов, антибактериальная терапия при беременности, нали-

чие генитальной инфекции во влагалище и особенно бактериальные вагинозы.

Ко второй группе относятся факторы, связанные с родоразрешением: затяжные роды, длительный безводный промежуток, амнионит. Многочисленные влагалищные исследования, инвазивный фетальный мониторинг, абдоминальное родоразрешение оцениваются в качестве основных причин развития инфекционных заболеваний у родильниц.

Экзогенные источники возбудителей инфекции включают медицинский персонал, инструментарий, перевязочный материал и пр. Экзогенная флора представлена преимущественно грамположительными кокками (стафилококки и стрептококки), ферментирующими (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) и неферментирующими (*P. aeruginosa*) грамположительными палочками. Экзогенные возбудители инфекции, как правило, относятся к нозокомиальным возбудителям и характеризуются более высоким уровнем резистентности.

В современных условиях инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве характеризуются рядом особенностей.

1. Изменением этиологической структуры заболевания с увеличением значимости условно-патогенной флоры и ее ассоциаций.
2. Ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов.
3. Трансформацией клинической симптоматики заболеваний в сторону стертых форм и атипического течения, что приводит к поздней диагностике и запоздалому началу лечения.
4. Возможностью прогрессирования патологического процесса с генерализацией инфекции.
5. Необходимостью длительного лечения и увеличением его стоимости.
6. Наличием осложнений аллергического и токсического характера при применении антибиотиков как у женщин, так и у новорожденных.

Однако следует отметить, что в каждом регионе и даже в отдельно взятом родильном доме складывается своя конкретная эпидемиологическая ситуация, характеризующаяся особенностями видового состава возбудителей и их чувствительностью к антибактериальным препаратам. Поэтому необходим постоянный мониторинг чувствительности бактерий, циркулирующих в стационаре, что позволит осуществлять правильный подбор антибактериальных средств и замедлит возникновение и распространение антибиотикорезистентности микроорганизмов.

---

## ГЛАВА 2. ГРУППЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

Антибиотики (АБ) — представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств. Так, в России в настоящее время используется 30 различных групп антибиотиков, а число препаратов приближается к 200 (без учета дженериков). Уникальность АБ заключается в том, что, в отличие от большинства других лекарственных средств, их мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма.

Активность АБ не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности). Бета-лактамы АБ: пенициллины, цефалоспорины широко применяются в клинической практике, поэтому проблема резистентности к ним наиболее серьезна. И как следствие этого, антибиотикорезистентные микроорганизмы приводят к формированию устойчивых штаммов с повышенной эпидемиологической вирулентностью и к развитию групповой заболеваемости.

### Группа пенициллинов

Пенициллины относятся к обширному классу  $\beta$ -лактамазных АБ, которые составляют основу современной химиотерапии и занимают ведущее место в лечении большинства инфекционных осложнений в акушерстве.

#### Классификация

В настоящее время группа пенициллинов включает целый ряд препаратов, которые в зависимости от происхождения, химической структуры и антимикробной активности разделяются на подгруппы (табл. 2.1).

В акушерстве наибольшее применение получили полусинтетические ампициллины — аминопенициллины и ингибиторозащищенные пенициллины.

#### Механизм действия

Пенициллины, как и все другие  $\beta$ -лактамы, обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия — пенициллинсвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана — биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии. Для преодоления антибиотикорезистентности среди микроорганизмов были

Таблица 2.1

## Классификация пенициллинов

Природные	Полусинтетические
Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соль Бензилпенициллин прокаин Бензатин бензилпенициллин Феноксиметилпенициллин	Изоксазолилпенициллины: Оксациллин
	Аминопенициллины: Ампициллин Амоксициллин
	Карбоксипенициллины: Карбенициллин Тикарциллин
	Уреидопенициллины: Азлоциллин Пиперациллин
	Ингибиторозащищенные пенициллины: Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам Амоксициллин/сульбактам Тикарциллин/клавуланат Пиперациллин/тазобактам

разработаны антибактериальные препараты нового поколения, представленные комбинацией антибиотика с ингибитором  $\beta$ -лактамаз (клавулановая кислота — клавуланат, сульбактам и тазобактам). Они используются при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов.

### Спектр активности аминопенициллинов и ингибиторозащищенных пенициллинов

Аминопенициллины активны в отношении грам (+) бактерий, таких как *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, а также грам (-) бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*), для которых характерен низкий уровень продукции хромосомных  $\beta$ -лактамаз. Важным исключением из спектра активности аминопенициллинов являются *B. fragilis* и другие бактероиды. Аминопенициллины подвержены гидролизу всеми  $\beta$ -лактамазами.

Ингибиторозащищенные аминопенициллины оказывают бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Они активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией  $\beta$ -лактамаз: стафилококков, гонококков, *E. coli*. Их антимикробный спектр расширен за счет таких грам (-) бактерий, как

*Klebsiella spp.*, а также анаэробной группы *B. fragilis*. В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией  $\beta$ -лактамаз (например MRSA, *S. pneumoniae*), ингибиторозащищенные аминопенициллины каких-либо преимуществ не проявляют (табл. 2.2).

### Фармакокинетика

Пенициллины распределяются во многих органах, тканях, биологических жидкостях. Создают высокие концентрации в легких, почках, репродуктивных органах, слизистой оболочке кишечника, плевральной и перитонеальной жидкостях. В небольших количествах проходят через плаценту, проникают в грудное молоко.

Таблица 2.2

#### Препараты группы пенициллинов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<b>Природные пенициллины</b>		
<i>Бензилпенициллин</i>	Парентерально: 4–12 млн ЕД/сут в 4–6 введений	Основной природный пенициллин. Активен в отношении грам (+) микроорганизмов
<i>Бициллин-3</i>	в/м: 1,2 млн ЕД однократно	Не создает высоких концентраций в крови. Стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести
<i>Бициллин-5</i>	в/м: 1,5 млн ЕД однократно	См. Бициллин-3
<b>Изоксазолилпенициллины</b>		
<i>Оксициллин</i>	Внутрь: 0,5–1,0 г ч/з 6 ч Парентерально: 4–12 г/с в 4–6 введений	Антистафилококковый пенициллин. Показания: стафилококковые инфекции (кроме MRSA)
<b>Аминопенициллины</b>		
<i>Ампициллин</i>	Внутрь: 0,5–1,0 г ч/з 6 ч Парентерально 2–6 г/с через 6 часов	Спектр активности расширен за счет <i>E. coli</i> , сальмонелл, шигелл, <i>H. influenzae</i> , не продуцирующих $\beta$ -лактамазы
<b>Карбоксипенициллины</b>		
<i>Карбенициллин</i>	в/в: 400–600 мг/кг/сут через 4 ч	Активность в отношении <i>P. aeruginosa</i> Низкая активность у грам (+) кокков

Таблица 2.2 (продолжение)

## Препараты группы пенициллинов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<b>Уреидопенициллины</b>		
<i>Пиперациллин</i>	в/в: 200–300 мг/кг/сут через 4–6 ч	Активность в отношении <i>P. aeruginosa</i> . Спектр расширен за счет <i>Enterobacteriaceae</i>
<b>Ингибиторозащищенные пенициллины</b>		
<i>Амоксициллин/клавуланат</i> ( <i>Аугментин</i> )	Внутрь: 0,375–0,625 г через 8–12 ч В/в: 1,2 г через 8 ч, при тяжелых инф-х: через 4–6 ч	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы некоторых представителей <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>B. fragilis</i> . Инфекции интраабдоминальные, мочевыделительных и дыхательных путей, инфекции кожи, мягких тканей. Антибиотикопрофилактика в акушерстве
<i>Ампициллин/сульбактам</i> ( <i>Амписид</i> )	Внутрь: 0,75–1,5 г/с через 12 ч В/в: 1,5–12 г/с ч/з 8 ч	<i>См. Амоксициллин/клавуланат</i>
<i>Амоксициллин/сульбактам</i> ( <i>Трифамокс</i> )	В/в: 1,5–12 г/с ч/з 8 ч В/м: 1,5 г через 8 ч Внутрь: 0,75–1,5 г ч/з 12 ч	<i>См. Амоксициллин/клавуланат</i>
<i>Тикарциллин/клавуланат</i>	В/в: 3,1 г через 6–8 ч; при тяжелых инфекциях- каждые 4 ч	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов <i>B. fragilis</i> и <i>Enterobacteriaceae</i> . Применяется при нозокомиальных инфекциях
<i>Пиперациллин/тазобактам</i>	В/в: 2,25–4,5 г через 6–8 ч, вводится в течение 30 мин.	Большинство грам (+) и грам (–) микроорганизмов, <i>B. fragilis</i> , применяется при нозокомиальных инфекциях. Не назначается детям до 12 лет

**Примечание**

**Аллергия.** У некоторых пациентов с аллергией на цефалоспорины может отмечаться аллергия на пенициллины.

**Беременность.** Пенициллины, включая ингибиторозащищенные, используются у беременных без каких-либо ограничений.

**Лактация.** Не создают высоких концентраций в грудном молоке. Возможно развитие кандидоза, изменение кишечной микрофлоры у ребенка.

## Группа цефалоспоринов

Цефалоспориновые антибиотики (ЦС) — имеют статус наиболее широко применяемых антибактериальных средств в мире. Они занимают одно из ведущих мест при лечении инфекционных осложнений в акушерстве.

### Классификация

Группа ЦС насчитывает более 50 препаратов. Наиболее приемлемой является классификация ЦС, учитывающая спектр антимикробной активности препаратов. Причем в каждом поколении (генерации) ЦС выделяют препарат — прототип, из свойств которого исходят при создании новых соединений (табл. 2.3)\*.

Таблица 2.3

### Классификация цефалоспориновых антибиотиков

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
<i>Парентеральные</i>			
Цефазолин	Цефуроксим Цефамандол Цефотетан Цефокситин	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон	Цефепим Цефпиром
<i>Пероральные</i>			
Цефалексин Цефадроксил	Цефуроксим ацетил Цефаклор	Цефиксим Цефтибутен	
* — представлены препараты, наиболее распространенные из разрешенных в РФ.			

### Механизм действия

Антибактериальная активность ЦС обусловлена торможением синтеза пептидогликана — структурной основы микробной стенки. Важно подчеркнуть, что бактерицидный эффект ЦС реализуется только в процессе роста и размножения микроорганизмов, тогда как «покоящиеся» клетки остаются неуязвимыми к действию антибиотиков.

### Спектр активности

В ряду от I к III поколению для ЦС характерна тенденция к расширению спектра и повышению уровня антимикробной активности в отношении грам (–) бактерий при некотором снижении активности в отношении грам (+) микроорганизмов (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Сравнительная характеристика антимикробной активности цефалоспоринов (по P. Periti, 1996)

Поколение цефалоспоринов	Активность в отношении	
	грам (+) бактерии	грам (-) бактерии
Первое	++++	+/-
Второе	+++	++
Третье	+	+++
Четвертое	++	++++

ЦС I поколения характеризуются высокой активностью преимущественно в отношении грам (+) бактерий (стафилококков, стрептококков, пневмококков), их активность в отношении грам (-) бактерий ограничена.

Для ЦС II характерна повышенная (по сравнению с ЦС I) активность в отношении грам (-) бактерий и большей стабильностью к бета-лактамазам; в то же время эти препараты сохраняют высокую активность в отношении грам (+) микроорганизмов. Ограничением применения ЦС II поколения при госпитальных инфекциях является низкая активность в отношении некоторых грам (-) микроорганизмов (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, и др.) и природная устойчивость к *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*

ЦС с выраженным бактерицидным действием против грамотрицательных микроорганизмов объединены в группу цефалоспоринов III поколения; часть из них характеризуется ограниченной активностью в отношении грамположительных кокков, особенно метициллинчувствительных *S. aureus*.

Цефепим и цефпиром (IV поколение ЦС) по многим параметрам близки к ЦС III поколения, однако благодаря некоторым особенностям химической структуры демонстрируют более широкий спектр антимикробной активности, включающий грам (+) кокки и грам (-) бактерии (*P. aeruginosa*, большинство семейства *Enterobacteriaceae*).

### Фармакокинетика

ЦС хорошо проникают в различные ткани и среды организма, включая легкие, органы малого таза, перикард, брюшину, плевру, синовиальные оболочки. Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ в наибольшей степени выражена у ЦС III поколения.

Большинство ЦС практически не метаболизируется. Экскретируются препараты преимущественно почками, при этом в моче созда-

ются очень высокие их концентрации. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения — почками и печенью. Период полувыведения большинства ЦС колеблется в пределах 1–2 ч. Более длительный период полувыведения имеет цефтриаксон (до 8,5 ч), что обеспечивает возможность его назначения 1 раз в сутки (табл. 2.5).

### Показания

*Цефалоспорины I поколения* с успехом используются в лечении стафилококковых и стрептококковых инфекций (инфекционные заболевания кожи и мягких тканей, внебольничные пневмонии и др.). ЦС I весьма эффективны в лечении внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Благодаря доказанной эффективности, относительно продолжительному периоду полувыведения и невысокой стоимости цефазолин используется в качестве профилактического средства при проведении «чистых» оперативных вмешательств (плановое кесарево сечение, гистерэктомия). Учитывая особенности спектра антимикробной активности (неуязвимость грам (–) микроорганизмов) и фармакокинетики (непроницаемость ГЭБ), ЦС I признаются бесперспективными для назначения в рамках эмпирической терапии нозокомиальных (госпитальных) инфекций.

*Цефалоспорины II поколения* зарекомендовали себя как высокоэффективные препараты в лечении интраабдоминальных инфекций, гинекологических заболеваний, смешанных аэробно-анаэробных инфекций мягких тканей, гнойных осложнений сахарного диабета (цефокситин, цефотетан), неосложненных инфекций мочевыводящих инфекций (цефуроксим), антибиотикопрофилактики. Цефокситин наиболее активен против бактероидов, в частности, *B. fragilis*, что обуславливает его предпочтение перед другими цефалоспоридами, применяемыми в акушерско-гинекологической практике. ЦС II поколения являются препаратами выбора в проведении антибиотикопрофилактики при кесаревом сечении и гистерэктомии.

*Цефалоспорины III поколения* доминируют в лечении тяжелых внутрибольничных инфекций, при которых преобладают грам (–) микроорганизмы. Многолетнее и широкое применение ЦС привело к нарастанию к ним полирезистентности микроорганизмов и снижению эффективности антибактериальной терапии. Это отчетливо видно на примере цефотаксима (клафоран), длительное время игравшего роль «базового» антибиотика в лечении инфекционных осложнений.

На этом фоне были созданы и внедрены в клиническую практику *цефалоспорины IV поколения*. Как правило, препараты этой группы используются у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением

инфекционных заболеваний, оказавшихся резистентными к проводимому лечению антибактериальными препаратами различных групп.

Однако роль и место ЦС IV поколения в лечении инфекционных заболеваний еще не определены до конца. Учитывая, что ЦС III поколения далеко не исчерпали свой потенциал, и нет существенных преимуществ в назначении ЦС IV поколения, в настоящее время це-

Таблица 2.5

**Препараты группы цефалоспоринов для парентерального применения**

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Цефазолин</i>	в/в и в/м 2,0–6,0 г/сут через 8–12 ч; для профилактики: 1,0–2,0 г (если операция > 3 ч — повторно через 4 ч)	Преимущественно активен в отношении грам (+) кокков. Показания: периоперационная профилактика; инфекции кожи и мягких тканей
<i>Цефуроксим</i>	в/в, в/м 2,25–4,5 г/сут через 8 ч; антибиотикопрофилактика: 1,5 г (при необходимости повторно через 4 ч)	Более активен в отношении грам (–) микроорганизмов. Показания: инфекции МВП, кожи и мягких тканей, периоперационная профилактика
<i>Цефотаксим</i>	в/в и в/м 3,0–8,0 г/сут через 6–8 ч неосложненная гонорея — 0,5 г в/м однократно	Активен в отношении стрептококков и гр(–) микроорганизмов. Показания: тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции
<i>Цефтриаксон</i>	в/в и в/м 1,0–2,0 г/сут в одно введение неосложненная гонорея — 0,25 г в/м однократно	В отличие от цефотаксима — длительный период полувыведения. Показания: тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции
<i>Цефтазидим</i>	в/в 3,0–6,0 г/сут через 8–12 ч	Активен при синегнойной палочке, менее активен при стрептококковой инфекции: тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции при высокой вероятности <i>P. aeruginosa</i>
<i>Цефоперазон</i>	в/в и в/м 4,0–12,0 г/сут через 8–12 ч (при синегнойной инфекции — через 8 ч)	Менее активен в отношении синегнойной палочки, чем цефтазидим
<i>Цефепим</i>	в/в 2,0–4,0 г/сут через 12 ч	Активен в отношении энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i> и др. неферментирующих микроорганизмов. Устойчив к β-лактамазам широкого спектра действия.

лесообразно воздержаться от необоснованно широкого клинического применения препаратов этой группы.

### **Примечание**

*Аллергия.* У 10% пациентов с аллергией на пенициллины может отмечаться аллергия и на ЦС I поколения. Перекрестная аллергия на пенициллины и ЦС II–III поколений наблюдается значительно реже (1–3%).

*Беременность.* Проникают через плаценту в низких концентрациях. Используются при беременности без каких-либо ограничений.

*Лактация.* Плохо проникают в грудное молоко. У новорожденных возможно увеличение периода полувыведения ЦС в связи с замедленной почечной экскрецией. У новорожденных с гипербилирубинемией, особенно недоношенных, следует с осторожностью применять цефтриаксон, который способен вытеснять из связи с белками билирубин.

## **Группа карбапенемов**

Карбапенемы (имипенем и меропенем) относятся к  $\beta$ -лактамным антибиотикам. По сравнению с пенициллинами и цефалоспоридами характеризуются более высокой устойчивостью к действию  $\beta$ -лактамаз, обладают более широким спектром активности и применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая нозокомиальные. Используются как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве эмпирической терапии (табл. 2.6).

### **Механизм действия**

Карбапенемы оказывают мощное бактерицидное действие, которое обусловлено нарушением образования клеточной стенки бактерий. По сравнению с другими  $\beta$ -лактамами карбапенемы способны более быстро проникать через наружную мембрану грам (–) бактерий и, кроме того, оказывать в отношении их выраженный постантибиотический эффект.

### **Спектр активности**

Карбапенемы активны в отношении многих грам (+), грам (–) и анаэробных микроорганизмов. К ним чувствительны стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, гонококки, менингококки. Карбапенемы высокоактивны в отношении большинства грам (–) микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, морганелла), в том числе в отношении штаммов, резистентных к ЦС III–IV поколений и ингибиторозащищенным пени-

циллинам. Карбапенемы высокоактивны в отношении спорообразующих и неспорообразующих (включая *B. fragilis*) анаэробов.

### Фармакокинетика

Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. Не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде.

### Показания

Тяжелые инфекции, преимущественно нозокомиальные, вызванные полирезистентной и смешанной микрофлорой: инфекции нижних отделов дыхательных путей, осложненные инфекции МВП, интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, сепсис, инфекции кожи, мягких тканей и др.

Таблица 2.6

### Препараты группы карбапенемов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Имипенем/циластатин</i>	В/в: 0,5–1,0 г каждые 6–8 ч	Используется как препарат резерва, при угрожающих жизни состояниях Нейротоксичен
<i>Меропенем</i>	В/в: 0,5–1,0 г каждые 8 ч	Отличия от имипенема: <ul style="list-style-type: none"> <li>• более активен в отношении грам (–) бактерий</li> <li>• менее активен в отношении стафилококков и стрептококков</li> <li>• можно вводить болюсно в течение 5 мин</li> </ul>

### Примечание

*Нейротоксичность.* Имипенем может оказывать дозозависимое стимулирующее действие на ЦНС, следствием которого являются тремор и судороги.

*Беременность.* Назначение беременным допускается лишь в тех случаях, когда возможная польза от применения превышает потенциальный риск.

*Лактация.* Проникают в грудное молоко, их назначение кормящим женщинам нежелательно.

### Группа макролидов

Макролиды (МЛ) относятся к числу наименее токсичных антибиотиков. Основу химической структуры МЛ составляет макроциклическое лактонное кольцо (табл. 2.7, 2.8).

Таблица 2.7

**Классификация макролидов**

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
<b>Природные</b>		
Эритромицин		Спирамицин ( <i>Ровамицин</i> ) Джозамицин ( <i>Вильпрофен</i> ) Мидекамицин ( <i>Макропен</i> )
<b>Полусинтетические</b>		
Кларитромицин ( <i>Клацид</i> ) Рокситромицин ( <i>Рулид</i> )	Азитромицин ( <i>Сумамед</i> )	Мидекамицина ацетат

**Механизм действия**

Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белков рибосомами микробной клетки. МЛ оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А. Макролиды обладают постантибиотическим эффектом в отношении грам (+) кокков. Также обладают умеренной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью.

**Спектр активности**

Основное клиническое значение имеет активность МЛ в отношении грам (+) кокков и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы), анаэробы (исключая *B. fragilis*). Микроорганизмы семейства *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Actinobacter spp.* устойчивы к макролидам

**Фармакокинетика**

МЛ относятся к тканевым антибиотикам, так как их концентрации в сыворотке крови значительно ниже тканевых и варьируют у различных препаратов (наиболее высокие сывороточные концентрации у рокситромицина, низкие — у азитромицина). Хорошо распределяются в организме, создавая высокие уровни в различных тканях и органах. Проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

**Примечание**

*Беременность и лактация.* Большинство макролидов не оказывают отрицательного действия на плод и могут назначаться беременным. Проникают в грудное молоко в сравнительно высоких концентрациях, достигая в среднем 50% от уровня в крови матери.

Таблица 2.8

## Препараты группы макролидов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Эритромицин</i>	Внутрь: 0,25–0,5 г через 6 ч В/в: 0,5–1,0 г через 6 ч	Может назначаться при беременности и грудном вскармливании
<i>Кларитромицин (Клацид)</i>	Внутрь: 0,25–0,5 г через 12 ч В/в: 0,5 г каждые 12 ч	Более высокие концентрации в тканях и биодоступность. Не применяется у беременных и грудном вскармливании
<i>Рокситромицин (Рулид)</i>	Внутрь (за час до еды): 0,3 г/сут в 1 или 2 приема	Хорошая переносимость. Высокая концентрация в крови и тканях. Не применяется у беременных и кормящих
<i>Азитромицин (Сумамед)</i>	Внутрь: 0,5 г/сут 3 дня или по схеме: 1 день — 0,5 г, 2–5 дни — 0,25 г в один прием	Действует на некоторые энтеробактерии. Самые высокие концентрации в тканях. Лучше переносится. Короткие курсы
<i>Спирамицин (Ровамицин)</i>	Внутрь: 6–9 млн ЕД/сут через 8–12 ч В/в: 4,5–9,0 млн ЕД/с через 8 ч	Действует на стрептококки. Высокие концентрации в тканях. Не применяется при грудном вскармливании
<i>Джозамицин (Вильпрофен)</i>	Внутрь: 0,5 г через 8 ч, в течение 7 дней	Активен в отношении некоторых эритромицин-резистентных штаммов стафилококков и стрептококков
<i>Мидекамицина (Макропен)</i>	Внутрь: 0,4 г через 8 ч	Хорошо переносится, высокие концентрации в тканях. Не применяется у беременных и кормящих

## Группа монобактамов

В клинической практике применяется один антибиотик — азтреонам. Он имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется лишь для лечения инфекций, вызванных аэробной грам (–) флорой.

## Механизм действия

Азтреонам обладает бактерицидным эффектом, который связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий.

### Спектр активности

Своеобразие антимикробного спектра действия обусловлено тем, что он устойчив ко многим  $\beta$ -лактамазам, продуцируемым аэробной грам (-) флорой, и в то же время разрушается  $\beta$ -лактамазами стафилококков, бактероидов. Активен в отношении многих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, морганелла) и *P. aeruginosa*, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к другим антибактериальным средствам.

### Фармакокинетика

Применяется только парентерально. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проходит через ГЭБ, а также через плаценту и проникает в грудное молоко. Незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками.

### Показания

Азтреонам является препаратом резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных аэробными грам (-) бактериями. Учитывая узкий спектр действия азтреонама, при эмпирической терапии тяжелых инфекций, его следует назначать в сочетании с препаратами, активными в отношении грам (+) кокков и анаэробов (табл. 2.9).

Таблица 2.9

#### Препараты группы монобактамов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Азтреонам</i>	В/в или в/м: 3,0–8,0 г через 6–8 ч; при синегнойной инфекции до 12 г в сутки	Препарат резерва при аэробных грам (-) инфекциях

### Примечание

*Беременность.* Проходит через плаценту и проникает в системный кровоток. Применение во время беременности нежелательно.

*Лактация.* Проникает в грудное молоко в концентрации менее 1 % уровня в сыворотке крови матери. Не всасывается в ЖКТ.

### Группа фторхинолонов

Препараты класса фторхинолонов (**ФХ**), используемые в клинической практике с начала 60-х годов, по механизму действия принципиально отличаются от других антимикробных средств, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. Согласно рабочей

классификации предложенной в 1999 году все фторхинолоны разделены на 4 группы (поколения) (см. табл. 2.10). Наиболее важными критериями классификации стали спектр антимикробной активности и показания к применению.

Таблица 2.10

#### Классификация фторхинолонов

Группа	Характеристика	Препараты
<i>I поколение</i>	Пероральные ФХ, применяемые в основном для лечения инфекций мочевых путей	Норфлоксацин Пефлоксацин
<i>II поколение</i>	Фторхинолоны для системного применения, высокоактивные против грам (-) бактерий	Офлоксацин Ципрофлоксацин
<i>III поколение</i>	ФХ, обладающие высокой активностью в отношении грам (+) и атипичных возбудителей	Левифлоксацин
<i>IV поколение</i>	ФХ высокой активностью в отношении грам (+), атипичных и анаэробных микроорганизмов	Моксифлоксацин

#### Механизм действия

ФХ — оказывают бактерицидный эффект, ингибируя жизненно важный фермент микробной клетки — ДНК-гиразу и нарушая биосинтез ДНК.

#### Спектр активности

ФХ отличаются широким спектром антимикробного действия, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации. Они активны в отношении большинства штаммов грам (-) и ряда грам (+) аэробных бактерий, в том числе *E. coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и др.

К ФХ умеренно чувствительны стрептококки (в том числе пневмококки), внутриклеточные возбудители (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*), быстрорастущие атипичные микобактерии. Малочувствительны энтерококки, анаэробы, *Corynebacterium spp.*, *U. urealyticum*.

#### Фармакокинетика

Фторхинолоны создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Период полувыведения у различных ФХ колеблется от 3–4 часов (норфлоксацин) до 13 ч (пефлоксацин). Максимальная концентрация в крови достигается в среднем через

1–3 ч после приема. Проходят через плаценту и в небольших количествах проникают в грудное молоко.

### Клиническое применение

ФХ обладают высокой эффективностью при лечении широкого круга внебольничных и госпитальных инфекций и могут применяться в качестве эмпирической терапии при тяжелых инфекциях в стационаре. В настоящее время они рассматриваются в качестве серьезной альтернативы высокоактивным антибиотикам широкого спектра действия при лечении тяжелых инфекций (табл. 2.11).

Таблица 2.11

#### Препараты группы фторхинолонов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Ципрофлоксацин</i>	Внутрь: 0,25–0,75 г 2 раза в сутки В/в: 0,2–0,4 г каждые 12 ч путем медленной инфузии в течение 1 часа	Наиболее активный ФХ в отношении большинства чувствительных микроорганизмов («золотой стандарт»)
<i>Офлоксацин (Таривид)</i>	Внутрь: 0,25–0,75 г 2 раза в сутки В/в: 0,2–0,4 г каждые 12 ч путем медленной инфузии в течение 1 часа	Самый активный ФХ в отношении хламидий и пневмококков
<i>Пефлоксацин</i>	Внутрь: 0,8 г, затем по 0,4 г 2 раза в сутки В/в: 0,8 г, затем 0,4 г каждые 12 ч путем медленной инфузии в течение 1 часа	Уступает по активности другим ФХ. Лучше проникает через ГЭБ. Образует активный метаболит-норфлоксацин
<i>Норфлоксацин</i>	Внутрь: 0,2–0,4 г 2 раза в сутки; при острой гонорее — 0,8 однократно	Применяется только для лечения инфекций МВП и кишечника. Вызывает побочные явления со стороны ЖКТ
<i>Левифлоксацин (Таваник)</i>	Внутрь: 250–500 мг 1–2 р/сутки В/в: 0,5–1,0 г каждые 12 ч путем медленной инфузии в течение 1 часа	В два раза активнее и лучше переносится, чем офлоксацин
<i>Моксифлоксацин</i>	Внутрь: по 0,4 г 1 раз в сутки	Повышенная способность препятствовать появлению резистентных штаммов. Высокая бактерицидная активность

### Примечание

*Беременность и лактация.* Из-за недостаточной изученности препаратов не рекомендуется применение фторхинолонов во время беременности и кормления грудью. Данных о тератогенности фторхинолонов в литературе нет.

### Группа аминогликозидов

Аминогликозиды (АГ) являются одним из ранних классов антибиотиков, обладающих бактерицидным действием. Несколько лет назад был сделан прогноз о постепенном замещении в клинической практике АГ на фторхинолоны. В наши дни интерес к препаратам этой группы растет, т. к. они, в отличие от фторхинолонов, при лечении полирезистентных инфекций обладают синергизмом с  $\beta$ -лактамами антибиотиками.

### Классификация аминогликозидов

С клинической точки зрения наиболее целесообразно разделить аминогликозидных антибиотиков на три поколения (см. табл. 2.12).

Таблица 2.12

#### Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин Неомицин Канамицин	Гентамицин Тобрамицин Нетилмицин	Амикацин

### Механизм действия

Аминогликозиды нарушают синтез белков микроорганизмов. Проникновение АГ в клетку бактерий происходит путем активного кислородзависимого транспорта, поэтому они не активны в отношении анаэробов. Степень антибактериальной активности зависит от их концентрации. При совместном использовании с пенициллинами или цефалоспоридами наблюдается синергизм в отношении грам (-) и грам (+) аэробных микроорганизмов.

### Спектр активности

Показания к применению АГ I поколения ограничены и определяются не только спектром антимикробной активности, но и быстрым возникновением резистентных форм и их весьма высокой нефро- и ототоксичностью.

Препарат II поколения гентамицин менее активен, чем АГ III поколения, хотя в спектре антимикробного действия этих антибиотиков много общего. Все они эффективны при тяжелых инфекци-

ях, вызванных различными штаммами грам (-) бактерий, включая *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*.

Тобрамицин и особенно амикацин активны в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. АГ обладают низкой активностью против большинства грам (+) микроорганизмов, поэтому их целесообразно комбинировать с  $\beta$ -лактамами антибиотиками.

### **Фармакокинетика**

При приеме внутрь АГ практически не всасываются, поэтому применяются парентерально. После в/м введения всасываются быстро и полностью. Максимальные концентрации развиваются через 30 мин после окончания в/в инфузии и через 0,5–1,5 ч после в/м введения.

АГ распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости. Способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках. Плохо проникают через ГЭБ.

### **Клиническое применение**

Эмпирическая терапия. В большинстве случаев АГ назначают в сочетании с  $\beta$ -лактамами, гликопептидами или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей.

Препараты последних поколений имеют довольно широкий круг показаний к применению, включающий септические состояния, тяжелые инфекции дыхательных путей, кожи, костей, органов пищеварения. Амикацин по сравнению с традиционными АГ значительно более устойчив к ферментам бактерий, инактивирующих эти АБ. В многочисленных исследованиях установлено, что к нему практически нет резистентности синегнойной палочки, что особенно важно при лечении госпитальной инфекции. АГ не следует применять для монотерапии стафилококковых инфекций и в лечении неосложненных инфекций МВП, за исключением случаев, когда возбудитель устойчив к другим, менее токсичным антибиотикам.

У взрослых пациентов могут осуществляться 2 режима назначения АГ: традиционный, когда они вводятся в 2–3 приема, и однократное введение всей суточной дозы, повышающее безопасность терапии. Эффективность лечения при однократном режиме назначения АГ такая же, как и при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени (табл. 2.13).

Таблица 2.13

## Препараты группы аминогликозидов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Стрептомицин</i>	Парентерально: 15 мг/кг/сут (не более 2,0 г/сут) в 1–2 введения	Более выражена ото- и вестибулотоксичность. Показания к применению ограничены
<i>Неомицин</i>	Внутрь: взрослые по 0,5 г через 6 ч в течение 1–2 дней	Самый токсичный аминогликозид. Применяется перед плановыми операциями на кишечнике
<i>Канамицин</i>	Парентерально: 15 мг/кг/сут (не более 2,0 г/сут) в 1–2 введения	Устаревший аминогликозид. Высокая ото- и нефротоксичность
<i>Гентамицин</i>	Парентерально: Взрослые и дети > 1 мес.: 3–5 мг/кг/сутки в 1–2 введения	<b>Основной АГ II поколения.</b> <b>Отличия от I поколения:</b> активен в отношении <i>P. aeruginosa</i> , более нефротоксичен, но менее ото- и вестибулотоксичен
<i>Тобрамицин</i>	Парентерально: Взрослые и дети: 3–5 мг/ кг/сутки в 1–2 введения	<b>Отличия от гентамицина:</b> Более активен в отношении <i>P. aeruginosa</i> Не действует на энтерококки Менее нефротоксичен
<i>Нетилмицин</i>	Парентерально: Взрослые и дети: 4–7 мг/кг/ сутки в 1–2 введения	<b>Отличия от гентамицина:</b> Не действует на энтерококки Менее ото- и нефротоксичен
<i>Амикацин</i>	Парентерально: Взрослые и дети: 15–20 мг/кг/сутки в 1–2 введения	<b>Аминогликозид III поколения:</b> Активен при грам (–) микроорганизмах, включая <i>P. aeruginosa</i> , Не действует на энтерококки <b>Отличия от гентамицина:</b> Менее нефротоксичен, но более ототоксичен

**Примечание**

Для АГ характерны грозные осложнения, что ограничивает их применение жизненно-опасными ситуациями, особенно при беременности.

**Беременность.** АГ проходят через плаценту и могут оказывать нефротоксическое действие на плод. Имеются сообщения о развитии необратимой двухсторонней врожденной глухоты у детей, матери которых получали АГ (стрептомицин, тобрамицин) во время беременности. Применение у беременных возможно только по жизненным показаниям.

**Лактация.** Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Возможен ототоксический эффект и влияние на микрофлору кишечника. При использовании повышенных доз у грудных детей отмечалась угнетение ЦНС, проявляющееся ступором, вялостью, глубоким угнетением дыхания или комой.

## Группа линкосамидов

В группу линкосамидов входят природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин, обладающие узким спектром активности (табл. 2.14).

### Механизм действия

Линкосамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект.

### Спектр активности

Используются при инфекциях, вызванных грам (+) кокками (преимущественно в качестве препаратов второго ряда) и неспорообразующей анаэробной флорой (включая большинство штаммов *B. fragilis*).

### Клиническое применение

Инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции (перитонит, абсцессы), инфекции органов малого таза (эндометрит, аднексит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции) и др.

### Примечание

**Беременность и лактация.** Клиндамицин проходит через плаценту и может концентрироваться в печени плода, а также проникает в грудное молоко. Однако связанных с этим осложнений не зарегистрировано.

Таблица 2.14

### Препараты группы линкосамидов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Линкомицин</i>	Внутрь: 0,5 г через 6–8 ч Парентерально: 0,6–1,2 г через 12 ч	Учитывая узкий спектр активности линкосамидов, при тяжелых инфекциях их следует сочетать с антибиотиками, действующими на грамотрицательную флору (аминогликозиды).
<i>Клиндамицин</i>	Внутрь: 0,15–0,6 г через 6 ч, Парентерально: 0,3–0,9 г через 8 ч	

## Группа гликопептидов

К гликопептидам относятся природные АБ — ванкомицин и тейкопланин. В последнее время интерес к гликопептидам возрос в связи с увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грам (+) микроорганизмами. Являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам.

### Механизм действия

Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и коагулазонегативных стафилококков действуют бактериостатически.

### Спектр активности

Гликопептиды активны в отношении грам (+) аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококков (включая MRSA), стрептококков, пневмококков, энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (включая *Cl. difficile*). Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

### Клиническое применение

Применяются в качестве эмпирической терапии при угрожающих жизни инфекциях, если подозревается стафилококковая этиология (табл. 2.15).

Таблица 2.15

### Препараты группы гликопептидов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Ванкомицин</i>	В/в: по 1,0 г через 12 ч или по 0,5 г через 6 ч Вводится медленно, в течение 1 ч	Препарат выбора при инфекциях, вызванных MRSA, пенициллино- и аминогликозидорезистентных энтерококками
<i>Тейкопланин</i>	В/в: 0,4 г в 1-й день, далее по 0,2 г каждые 24 ч При тяжелых инфекциях — 3 первые дозы по 0,4 г через 12 ч далее по 0,4 г каждые 24 ч	В отличие от ванкомицина более активен в отношении MRSA и энтерококков

### Примечание

*Беременность и лактация.* Достоверных клинических данных токсического действия гликопептидов на плод нет, однако назначать препараты следует с осторожностью и только по жизненным

показаниям ввиду возможного риска нейро- и ототоксического действия. В небольших количествах проникают в грудное молоко. Могут вызывать изменения кишечной микрофлоры и сенсibilизацию ребенка.

## Группа нитроимидазолов

Нитроимидазолы — синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций (табл. 2.16).

### Механизм действия

Оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

### Спектр активности

Активны в отношении большинства грам (-) и грам (+) анаэробов: бактероидов (включая *B. fragilis*), клостридий (*Cl. difficile*), простейших (*T. vaginalis*) и др.

### Фармакокинетика

Хорошо всасываются, биодоступность составляет более 80%. Распределяются во многих тканях и биологических жидкостях, хорошо проходят через ГЭБ и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко. При повторных введениях возможна кумуляция.

Таблица 2.16

### Препараты группы нитроимидазолов

МНН	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Метронидазол</i>	Внутрь: 0,25 г через 8 ч или 0,4–0,5 г через 12 ч В/в: 0,5 г через 8–12 ч	Один из основных препаратов для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Вызывает темное окрашивание мочи
<i>Орнидазол</i>	Внутрь: 0,5 г через 12 ч	Не вызывает дисульфирамоподобную реакцию
<i>Тинидазол</i>	Внутрь: 2,0 г в 1-й день, затем по 1 г через 12–24 ч	Вызывает темное окрашивание мочи

### **Клиническое применение**

Анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации. Используются для периоперационной профилактики при гинекологических операциях.

### **Примечание**

*Беременность.* Нитроимидазолы хорошо проникают через плаценту, создавая высокие концентрации в тканях плода. В эксперименте показаны мутагенный и канцерогенный эффекты. Противопоказаны в I триместре беременности, во II и III триместрах их применение допустимо по жизненным показаниям при отсутствии более безопасной альтернативы.

*Лактация.* Проникают в грудное молоко. Концентрация в плазме крови ребенка составляет 10–20% от концентрации в крови матери. Применение нитроимидазолов в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Антибактериальные препараты других групп (тетрациклины, полимиксины, сульфаниламиды, нитрофураны) в акушерстве не применяются или применяются крайне редко, в связи с чем их описание не нашло отражения в данной главе.

---

## ГЛАВА 3. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСТВЕ

---

### Стрептококковая инфекция у беременных

Стрептококк группы В имеет наибольшее значение как возбудитель инфекции у новорожденных. Основным источником инфицирования новорожденных являются мочеполовые пути женщины.

#### Этиология

Наиболее распространенные возбудители перинатальных инфекций — *Streptococcus pyogenes* и особенно *Streptococcus agalactiae*, являющийся нормальной микрофлорой влагалища у 5–25% беременных.

#### Плод

Около 30% детей от матерей, носительниц *Streptococcus agalactiae*, рождаются инфицированными. Заражение происходит обычно в конце беременности или в родах. Самыми частыми осложнениями являются сепсис и менингит. Стрептококковая пневмония — основная причина ранней детской смертности среди недоношенных детей.

#### Мать

У беременных колонизация влагалища стрептококком группы В чаще всего протекает бессимптомно. У 37% женщин отмечаются осложнения беременности: самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, послеродовой эндометрит.

#### Критерии диагностики

1. Стрептококковую инфекцию следует заподозрить при преждевременном излитии вод, инфицированном аборте, хориоамнионите, эндометрите.
2. Диагноз подтверждают при обнаружении *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus agalactiae* в отделяемом из половых путей.

#### Лечение

Препаратами выбора у матери и новорожденного являются антибиотики пенициллинового ряда (табл. 3.1).

Таблица 3.1

## Схемы лечения стрептококковой инфекции

схема 1: Ампициллин	Парентерально: 2,0–6,0 г через 6 ч в/м
схема 2: Оксициллин	Парентерально: 4,0–12,0 г через 4–6 ч в/м

**Хориоамнионит**

(синдром амниотической инфекции  
или эндометрит во время родов)

Представляет собой инфекцию плодных оболочек и амниотической жидкости. В большинстве случаев развивается в результате восходящей инфекции при разрыве плодных оболочек.

Частота возникновения у женщин с доношенной беременностью составляет 0,5–1 % случаев, при недоношенной беременности, особенно при преждевременном излитии околоплодных вод, возрастает до 25 %.

**Этиология**

Возбудителями являются микроорганизмы, обитающие в нижних отделах половых путей. Чаще всего хориоамнионит вызывают *E. coli*, энтерококки, стрептококки группы В, бактероиды.

**Факторы риска**

1. Длительный безводный промежуток.
2. Диагностические манипуляции (амниоскопия, амниоцентез, внутренний мониторинг).
3. Влагилицные инфекции.

**Критерии диагностики***I. Клинические проявления*

1. Ухудшение общего состояния.
2. Лихорадка, озноб.
3. Тахикардия у матери и плода.

*II. Лабораторная диагностика*

1. Изменения в периферической крови (нарастание лейкоцитоза), в сыворотке крови появляется С-реактивный белок.
2. Бактериология:
  - в мазках из амниотической жидкости обнаруживаются грам (+) и грам (-) бактерии;
  - при культуральном исследовании выделяются аэробные и анаэробные бактерии.

## Лечение

Адекватная антибактериальная терапия и тактика активного окончания родового акта.

## Антибактериальная терапия

Согласно современным представлениям об этиологии хориоамнионита, наиболее эффективным является комбинированное применение препаратов, воздействующих на аэробную и анаэробную микрофлору (табл. 3.2).

Таблица 3.2

### Схемы лечения хориоамнионита

<b>схема 1:</b> <i>Ингибиторозащитные пенициллины</i>	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г в/в через 8 ч, в/в Ампициллин/сульбактам 1,5–3,0 г через 8 ч в/в Амоксициллин/сульбактам 1,5–3,0 г через 8 ч в/в, в/м
<b>схема 2:</b> <i>Цефалоспорины III поколения</i>	Цефотаксим 1,0–2,0 через 8–12 ч в/в, в/м Цефоперазон 1,0–2,0 через 12 ч в/в, в/м Цефтриаксон 1,0–2,0 однократно в/в, в/м

## Инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц

Чаще всего наблюдаются бессимптомная бактериурия (4–12%), цистит (1–3%), у 20–40% беременных с инфекцией нижних отделов МВП развивается острый пиелонефрит (в основном во II и III триместрах).

### Этиология

Неосложненные инфекции МВП более чем в 95% случаев вызываются одним микроорганизмом, наиболее часто — грамотрицательными палочками — *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*; реже выявляются грамположительные кокки, энтерококки и *Streptococcus agalactiae*.

### Факторы риска

1. Нейрогуморальная дискнезия и изменение уродинамики верхних мочевых путей, часто осложняющие период беременности (гидроуретер, пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс и др.).
2. Катетеризация мочевого пузыря после родов.
3. Бессимптомная бактериурия.
4. Установка стента в мочеточнике.

## Критерии диагностики

### *Бессимптомная бактериурия*

1. Отсутствие клинических признаков инфекции.
2. Пиурия +/-.
3. Бактериурия  $\geq 10^5$  КОЕ/мл в двух последовательных пробах мочи при обнаружении одного и того же вида бактерий.

### *Острый цистит*

1. Клиническая симптоматика (дизурия, боль над лобком).
2. Пиурия  $\geq 10$  лейкоцитов в 1 мл мочи.
3. Бактериурия:  $\geq 10^2$  КОЕ/мл (для колиформных микроорганизмов)  $\geq 10^5$  КОЕ/мл (для других уропатогенов).

### *Острый пиелонефрит*

1. Клиническая симптоматика (лихорадка, озноб, боли в поясничной области, дизурия).
2. Пиурия  $\geq 10$  лейкоцитов в 1 мл мочи.
3. Бактериурия  $\geq 10^4$  КОЕ/мл.

Наиболее тяжелым течением пиелонефрита бывает при сочетании его с мочекаменной болезнью, аномалиями развития мочевых путей, при пиелонефрите единственной почки. Послеродовой пиелонефрит, как правило, является обострением хронического процесса, существовавшего до беременности, или продолжением заболевания, начавшегося во время беременности. Заболевание чаще развивается на 4, 6, 12-й дни после родов.

## Лечение

Основная роль в лечении пиелонефрита принадлежит антибактериальным препаратам. Однако без восстановления пассажа мочи антибактериальная терапия не даст стабильного эффекта.

## Антибактериальная терапия

При выборе антибиотика беременным женщинам необходимо учитывать его безопасность для плода: нельзя использовать фторхинолоны в течение всего периода беременности, котримоксазол противопоказан в I и III триместрах беременности, аминогликозиды допустимо применять только по жизненным показаниям.

Антибактериальная терапия инфекции нижних отделов мочевыводящих путей у беременных (*бессимптомная бактериурия и острый цистит*) проводится пероральными препаратами в амбулаторных условиях. Длительность терапии — 7–14 дней (табл. 3.3).

Таблица 3.3

## Схемы лечения бессимптомной бактериурии и острого цистита

Препараты выбора	
Схема 1 Фосфомицин треметамол	Монурал — 3,0 г однократно
Схема 2 Цефалоспорины II поколения	Цефуроксим — 250–500 мг через 8–12 ч 7 дней
Схема 3 Ингибиторозащищенные пенициллины	Амоксициллин/клавуланат — 375 мг через 8 ч или 625 мг через 12 ч 7 дней, перорально
Альтернативная схема	
Нитрофурантоин	Фурадонин — 100 мг через 6 ч 7 дней

Антибактериальная терапия беременных и родильниц с **острым пиелонефритом** начинается с парентерального введения препаратов, затем возможен переход на пероральный прием. Длительность терапии не менее 14 дней. В I триместре обычно используются препараты узкого спектра, не оказывающие повреждающего действия на эмбрион и плод (полусинтетические пенициллины и цефалоспорины II–III поколения); во II и III триместрах, а также после родов арсенал антибактериальных средств может быть расширен (табл. 3.4).

Таблица 3.4

## Схемы лечения острого пиелонефрита

Препараты выбора	
Схема 1 Аминопенициллины	Парентерально: Ампициллин 1,0 г через 6 ч
Схема 2 Ингибиторозащищенные пенициллины	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г через 6–8 ч в/в Ампициллин/сульбактам 1,5–3,0 г через 6–8 ч в/в Амоксициллин/сульбактам 1,5–3,0 г через 6–8 в/в, в/м
Схема 3 Цефалоспорины II–III поколения	Цефуроксим 0,75–1,5 г в/в, в/м через 8 ч Цефтриаксон 1,0–2,0 г в/в через 24 ч Цефотаксим 1,0–2,0 г в/в, в/м через 6–8 ч
Альтернативная схема	
Группа монобактамов	Азтреонам — 3,0–8,0 г в/в, в/м через 6–8 часов

## Послеродовой эндометрит

Является самым распространенным проявлением пуэрперальной инфекции. Частота развития после самопроизвольных родов состав-

ляет 2–5%, после кесарева сечения — 15–25%; при неэффективной терапии возможна генерализация процесса.

### Этиология

Послеродовой эндометрит имеет полимикробную природу. В 80–90% это ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов, входящих в нормальную микрофлору родовых путей женщин: стрептококки группы В, *Staphylococcus spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.*, *G. vaginalis*. Определенная роль отводится таким микроорганизмам, как микоплазмы, и особенно хламидии.

### Факторы риска

1. Кесарево сечение
2. Большая продолжительность родов (частые влагалищные исследования, проведение прямой КТГ плода, длительный безводный промежуток).
3. Явления бактериального вагиноза.

### Критерии диагностики

#### *I. Наиболее частые клинические проявления:*

1. Неоднократный подъем температуры тела.
2. Явления субинволюции матки.
3. Патологический характер лохий.
4. Изменения показателей крови.

*II. Ультразвуковое исследование матки на 4–5-е сутки после родов для выявления пациенток с субинволюцией матки, составляющих группу риска развития послеродового эндометрита*

#### *III. Бактериология*

Выделение этиологически значимой микрофлоры в количестве  $\geq 10^4$  КОЕ/мл.

Микоплазмы и хламидии вызывают вялотекущие хронические формы заболевания. Характерными для микоплазменного эндометрита являются невысокая лихорадка, минимальная клиническая симптоматика и возможное спонтанное разрешение без назначения антибактериальных средств. *S. trachomatis*, вызывает поздние формы послеродового эндометрита, развивающегося через 2–4 нед. после родов.

### Лечение

В основе лечения послеродового эндометрита лежит хирургическая санация матки и рациональная антибиотикотерапия (табл. 3.5).

Таблица 3.5

## Схемы лечения послеродового эндометрита

Препараты выбора	Альтернативные препараты
<p><b>Схема 1: Ингибиторозащитные пенициллины</b> Амоксициллин/клавуланат 1,2 г через 8–12 ч в/в или Ампициллин/сульбактам 1,5–3,0 г через 8–12 ч в/в или Амоксициллин/сульбактам 1,5–3,0 г через в/в, в/м</p>	<p><b>Схема 1: Цефалоспорины II–IV поколения в сочетании с метронидазолом</b> Цефуроксим 1,5 г через 8 ч в/в или цефтриаксон 2,0 в/в один раз в день + метронидазол 500 мг через 8 ч в/в</p>
<p><b>Схема 2: Линкосамиды в сочетании с аминогликозидами</b> Клиндамицин 900 мг в/в через 8 ч (+) Гентамицин 5–6 мг/кг в/в или в/м в 1 введение</p>	<p><b>Схема 2*: Фторхинолоны в сочетании с метронидазолом или линкосамидами</b> Офлоксацин 400 мг через 12 ч в/в Метронидазол 500 мг через 8 ч в/в или Клиндамицин 900 мг через 8 ч в/в</p>
<p><b>При поздних эндометритах — обязательное включение в схему лечения макролидов</b></p>	<p><b>Схема 3*: Карбапенемы</b> Меронем 0,5 г через 6–8 ч в/в</p>
* — при назначении этих схем грудное вскармливание должно быть прекращено.	

Через 24–48 часов после клинического улучшения возможен переход на пероральный прием препаратов.

**Лактационный мастит**

Заболевание чаще всего развивается через 3–4 недели после родов.

**Этиология**

В 95% случаев мастит вызывает *Staphylococcus aureus*. Возбудителями могут быть также *Streptococcus pyogenus*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, реже *Bacteroides spp.*

**Факторы риска**

Факторами риска возникновения мастита являются трещины сосков и лактостаз.

**Критерии диагностики**

1. Повышение температуры тела с ознобом, ухудшение общего самочувствия.
2. Появление болей в молочной железе, особенно при кормлении или сцеживании.

3. Локальная болезненность, гиперемия, уплотнение молочных желез, затруднение сцеживания.
4. Бактерии в молоке  $> 10^3$  КОЕ/мл.
5. Ультразвуковое исследование

Диагностика основывается на оценке клинической симптоматики. Лабораторные методы носят вспомогательный характер.

Дифференциальная диагностика между лактостазом и острым маститом достаточна сложна. Косвенным подтверждением мастита является односторонний характер поражения молочных желез.

Выделяют серозный, инфильтративный и гнойный мастит — это по существу последовательные стадии воспалительного процесса молочных желез.

### Лечение

В основе лечения острого мастита лежит антибактериальная терапия, которая должна начинаться сразу после установления диагноза. Наличие острого мастита не является показанием к прекращению грудного вскармливания. После исчезновения симптомов заболевания лечение антибиотиками можно завершить через 24–48 часов (табл. 3.6).

Таблица 3.6

#### Схемы лечения послеродового мастита

<i>Пероральное лечение</i>	
<i>Схема 1</i> <i>Амоксициллин/клавуланат</i>	625 мг через 8 ч или 1000 мг 1–2 через 12–24 ч
<i>Схема 2</i> <i>Оксациллин</i>	500 мг через 6 ч
<i>Схема 3</i> <i>Цефалексин</i>	500 мг через 6 ч
<i>Парентеральное лечение</i>	
<i>Схема 1</i> <i>Амоксициллин/клавуланат</i>	1,2 г через 8–12 ч в/в
<i>Схема 2</i> <i>Оксациллин</i>	1,0 г через 6 ч в/м
<i>Схема 3</i> <i>Цефазолин</i>	1,0–2,0 г через 8 ч в/м

При обнаружении метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA) показана терапия ванкомицином. Если образовался абсцесс молочной железы, проводится его вскрытие и дренирование. Кормление больной грудью прекращается.

## **Раневая инфекция передней брюшной стенки (после кесарева сечения) и промежности (после перинео- или эпизиотомии)**

### **Этиология**

Раневая инфекция передней брюшной стенки, как правило, вызывается условно-патогенной микрофлорой (37–69% приходится на *Staphylococcus aureus*). Инфицирование ран промежности происходит микроорганизмами — представителями нормальной микрофлоры влагалища.

### **Факторы риска**

1. Инфекционные осложнения со стороны швов передней брюшной стенки чаще всего развиваются у пациенток с длительным безводным периодом, хориоамнионитом, ожирением, сахарным диабетом, продолжительным по времени или экстренным хирургическим вмешательством.
2. У рожениц с осложненным течением швов промежности в родах наблюдается длительное стояние головки плода на тазовом дне, большая травматизация мягких родовых путей, дефекты в зашивании раны промежности, явления кольпита.

### **Критерии диагностики**

1. Раневая инфекция передней брюшной стенки:
  - развивается на 3–8-е сутки послеродового периода;
  - проявляется лихорадкой, инфильтрацией, покраснением и болезненностью краев раны при пальпации;
  - характерным признаком раневой инфекции служит появление гнойного отделяемого из раны;
  - раневой инфекции часто предшествуют локальные скопления жидкости (гематомы, серомы) по ходу разреза. Преобладает подкожная и подапоневротическая локализация патологических образований.
2. Раневая инфекция промежности:
  - проявляется болезненностью, отеком и покраснением тканей;
  - при надавливании на края раны выделяется гной.

### **Лечение**

Тактика ведения таких пациенток строится на известных хирургических принципах, требующих дренирования и регулярной обработки гнойных полостей. Рану очищают от гнойного отделяемого,

Таблица 3.7

## Схемы антибактериальной терапии раневой инфекции

<b>Схема 1:</b> <i>Ингибиторозащитные пенициллины</i>	Амоксициллин/клавуланат 1,2 г через 8–12 ч в/в Ампициллин/сульбактам 1,5–3,0 г через 8–12 ч в/в Амоксициллин/сульбактам 1,5–3,0 г через 8–12 ч в/в,
<b>Схема 2:</b> <i>Цефалоспорины I–III поколения в сочетании с метронидазолом</i>	Цефазолин 1,0–3,0 г через 8 ч, в/в в/м или Цефуросим 1,5 г через 8 ч, в/в в/м или Цефтриаксон 2,0 г через 24 ч в/в в/м или Цефотаксим 1,0–2,0 г через 8–12 ч в/в в/м (+) Метронидазол 500 мг через 8 ч в/в

некротизированных тканей и оставляют заживать вторичным натяжением (табл. 3.7).

Если заживление идет вторичным натяжением, то период регенерации составляет около 30 дней. При наложении вторичных швов срок заживления укорачивается.

**Акушерский перитонит**

Одно из наиболее грозных осложнений послеродового периода. Источником инфекции чаще всего является прогрессирующий метроэндометрит, метротромбофлебит с формированием скрытой или явной несостоятельности швов на матке после кесарева сечения.

**Этиология**

Этиологию заболевания определяет микрофлора первичного очага инфекции. Ведущую роль играют грам (–) бактерии (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.), грам (+) кокки (*Staphylococcus aureus* и др.), а также неспорообразующие анаэробы.

**Факторы риска**

Основными факторами, предрасполагающими к развитию перитонита после кесарева сечения, являются:

1. Наличие генитальной и экстрагенитальной инфекции в родах.
2. Дооперационная инфицированность полости матки.
3. Осложненное течение беременности и родов (длительный безводный промежуток, массивная кровопотеря, оперативное родоразрешение).
4. Погрешности оперативной техники, плохая санация матки.

**Критерии диагностики**

Перитонит, развившийся после кесарева сечения, произведенного на фоне хориоамнионита, характеризуется ранним началом заболева-

ния (1–3-и сутки). Поздний перитонит (4–7-е сутки) развивается на фоне метроэндометрита и несостоятельности швов на матке.

*1-й вариант. Операция произведена на фоне хориоамнионита.* Отмечается раннее начало заболевания, явления интоксикации, появление перитонеальных симптомов и развитие выраженного пареза кишечника. Характерна возвратность симптомов пареза кишечника, несмотря на его интенсивную терапию.

*2-й вариант. Перитонит развивается на фоне послеродового эндометрита и несостоятельности швов на матке.* Представляет определенные трудности в диагностике. Отмечается стойкий болевой синдром различной интенсивности, лихорадка, прогрессирующая анемия, раннее инфицирование швов передней брюшной стенки, несоответствие изменений в периферической крови и тяжести общей интоксикации.

### **Лечение**

Ключевую роль в лечении играют оперативное вмешательство (экстирпация матки с придатками) и антибактериальная терапия.

### **Антибактериальная терапия**

Используются те же комбинации препаратов, что и при тяжелой форме эндометрита после кесарева сечения, поскольку именно эта нозологическая форма наиболее часто предшествует акушерскому перитониту.

### **Сепсис**

Является «второй» болезнью, т. е. всегда имеется первичный очаг в качестве входных ворот инфекции. Чаще всего — это воспалительно-измененная матка, возможны и другие локализации первичного очага: почки, молочные железы, абсцессы промежности. Летальность при сепсисе составляет 15–30%.

### **Этиология**

Возбудителями могут быть практически все патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. При послеродовом сепсисе наиболее часто выделяют грам (+) кокки (стафилококки, стрептококки группы А и В, энтерококки), энтеробактерии (кишечная палочка, клебсиелла и др.), а также неспорообразующие анаэробы (бактероиды, пептококки), весьма редко — клостридии.

В 1992 году на международной согласительной конференции в понятии «сепсис» выделили следующие стадии процесса:

1. Системная воспалительная реакция (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS).
2. Сепсис.
3. Тяжелый сепсис.
4. Септический шок.

SIRS — это состояние, возникающее на повреждение тканей и характеризующееся двумя или более из следующих симптомов:

1. температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С;
2. тахикардия более 90 уд/мин;
3. частота дыхания > 20 в мин или  $pCO_2 < 32$  мм рт. ст.
4. число лейкоцитов >  $12 \times 10^9/л$  или <  $4 \times 10^9/л$  или число незрелых форм более 10%.

**Сепсис** — системный воспалительный ответ на достоверно выявленную инфекцию при отсутствии других возможных причин подобных нарушений, характерных для SIRS.

**Тяжелый сепсис** — сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, снижением тканевой перфузии и гипотонией. Нарушение перфузии могут включать молочнокислый ацидоз, олигурию

**Септический шок** — сепсис, сопровождающийся гипотензией, несмотря на адекватную коррекцию гиповолемии, и нарушение перфузии. В 70 % случаев септический шок осложняется течением гнойно-инфекционных процессов, вызываемых грам (-) флорой.

### Критерии диагностики

Классическая триада при сепсисе включает:

1. Очаг инфекции.
2. Интоксикация (гипо- или гипертермия, тахикардия, тахипноэ, нарушение свертывания крови, клинически очевидная органная гипоперфузия).
3. Бактериемия.

### Обследование

1. Клинический анализ крови (для сепсиса характерны лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофилез с резко выраженным сдвигом формулы влево, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения).
2. Бактериологическое исследование крови (особенно при ознобах), отделяемого из матки и других инфекционных очагов с количественной оценкой микробной обсемененности.
3. Биохимический анализ крови (наблюдаются нарушение белкового обмена, развитие метаболического ацидоза и респираторного ал-

- калоза, изменение показателей липидного обмена, увеличение содержания азотистых шлаков и др.).
4. Исследование системы гемостаза (выявляются тромбоцитопения, уменьшение концентрации фибриногена, признаки развития ДВС-синдрома).
  5. Общий анализ мочи (отмечаются протеинурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, бактериурия).
  6. УЗИ брюшной полости, матки, почек, молочных желез.
  7. Рентгенологическое исследование легких, органов брюшной полости.
  8. ЭКГ.

#### При возможности:

1. КЩС и газы крови.
2. Лактат крови (при уровне  $> 4$  ммоль/л — смертность 100%).
3. Тест на прокальцитонин (PCT) (табл. 3.8).

Таблица 3.8

#### Определение прокальцитонина (PCT) для диагностики сепсиса

Контрольный диапазон	Интерпретация уровня PCT
<b>PCT — 0,5 нг/мл</b> Измеряемая, но незначительная концентрация PCT	Недостоверная СВР (локальное воспаление). Бактериальная инфекция исключается
<b>PCT — 0,5 ≤ 2,0 нг/мл</b> СВР достоверная, но умеренной степени	PCT в динамике Клиническое и лабораторное наблюдение
<b>PCT &gt; 2, но &lt;10 нг/мл</b> Тяжелая СВР	Высокий риск органной недостаточности Неблагоприятное течение
<b>PCT &gt; 10 нг/мл</b> Тяжелый бактериальный сепсис, или септический шок	Полиорганная недостаточность Большой риск летального исхода

#### Лечение

- Антибактериальная терапия (табл. 3.9) и ликвидация очага инфекции;
- Восстановление эффективного объема циркулирующей крови, адекватной перфузии жизненно важных органов.
- Коррекция метаболических и гематологических нарушений.

При сепсисе антибактериальные препараты необходимо вводить только внутривенно и в максимальных дозах. При отсутствии клинического эффекта в течение 48–72 часов антибиотик необходимо заменить с учетом результатов микробиологического исследования

Таблица 3.9

## Антибактериальная терапия сепсиса

Условие возникновения	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<b>Сепсис, манифестировавший во внебольничных условиях*</b>	Амоксициллин/клавуланат (+) Аминогликозиды Цефтриаксон (цефотаксим) (+) метронидазол	Ципрофлоксацин (+) Метронидазол
<b>Сепсис, манифестировавший в условиях стационара APACHE** &lt; 15 без ПОН</b>	Цефепим (+) Метронидазол; Цефоперазон/сульбактам	Импенем, (Меронем) Цефтазидим (+) Метронидазол Ципрофлоксацин(+) Метронидазол
<b>Сепсис, манифестировавший в условиях стационара APACHE &gt; 15 и/или ПОН***</b>	Импенем, (Меронем)	Цефепим (+) Метронидазол Цефоперазон/сульбактам Ципрофлоксацин(+) Метронидазол
<p>* — При тяжелом сепсисе с полиорганной недостаточностью (ПОН) или критическом состоянии пациента наибольший клинический эффект ожидается при назначении карбапенема, цефепима с метронидазолом или новых фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).</p> <p>** — APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) — шкала оценки тяжести состояния больных, находящихся в ОИТ, и прогноза. Состоит из 3 частей, включающих Экстренную оценку физиологических функций (12 показателей, наиболее отклоненных от нормы за 24 часа), оценка возраста и значимости сопутствующих заболеваний.</p> <p>*** — ПОН — полиорганная недостаточность. При высоком риске MRSA следует обсудить целесообразность присоединения ванкомицина или линезолида.</p>		

или, если таковых не имеется, на препараты, перекрывающие пробелы в активности стартовых антибиотиков. Ответ пациента на проводимую терапию не должен быть поводом для откладывания необходимого хирургического лечения.

## ГЛАВА 4. АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА В АКУШЕРСТВЕ

Антибиотикопрофилактика (АБП) в акушерской практике является одним из основных путей предотвращения инфекционных осложнений после операционных и инвазивных инструментальных вмешательств (кесарево сечение, ручное вхождение в полость матки, выскабливание полости матки и др.).

Целью АБП является предупреждение возникновения локальных или системных бактериальных инфекций по возможности без изменения равновесия эндогенной флоры макроорганизма, которая в свою очередь также выполняет функцию защиты собственной микрофлоры от патогенных микроорганизмов. Разумно короткое по времени назначение антибиотиков предпочтительнее, поскольку оно предотвращает нежелательные последствия введения лекарств, как для матери, так и для новорожденного, а также замедляет селекцию нозокомиальных резистентных штаммов микроорганизмов.

В зависимости от степени микробной обсемененности и последующей опасности инфекции как местного, так и общего характера выделяют 4 типа оперативных вмешательств (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Частота инфекционных осложнений при различных типах оперативных вмешательств

Операции	Критерии	Риск ПИО	Целесообразность профилактики
Чистые	Плановые операции; при отсутствии местной или системной инфекции; без технических нарушений	$\geq 2\%$	+/-*
Условно чистые	Экстренные операции; при отсутствии признаков острого воспаления; низкая вероятность контаминации; незначительные технические нарушения	10–15%	+
Контаминированные	Острое воспаление, серьезные технические нарушения	$> 20\%$	++
Грязные	Выявленные гнойные очаги	$> 40\%$	+++**

\* — при чистых ранах профилактика проводится в случае наличия факторов риска.  
\*\* — в послеоперационном периоде в полном объеме проводится антибактериальная терапия.

Операция кесарева сечения традиционно относится к «чистым» и «условно-чистым» оперативным вмешательствам. При соблюдении норм асептики и антисептики и, если пациентка не входит в группу особого риска, считается возможным АБП не проводить. Риск возникновения инфекций при таких операциях составляет <math>< 5-10\%</math>. Применение периоперационной антибиотикопрофилактики достоверно снижает риск развития инфекционных осложнений до 0,8–1,3%.

Важное значение для проведения АБП имеют факторы риска развития послеоперационных инфекционных осложнений (табл. 4.2)

Таблица 4.2

#### Факторы риска инфекционных осложнений

<p><b>Экстрагенитальные факторы (состояние макроорганизма):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст</li> <li>• Сопутствующие заболевания</li> <li>• Обменные нарушения</li> <li>• Инфекции другой локализации</li> <li>• Повторные госпитализации;</li> <li>• Вредные привычки</li> </ul>	<p><b>Интраоперационные факторы:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Длительность вмешательства (&gt; 1 ч)</li> <li>• Объем кровопотери (&gt; 1000 мл)</li> <li>• Качество шовного материала</li> <li>• Квалификация хирурга</li> <li>• Недостаточный гемостаз</li> <li>• Гипотензия во время операции</li> </ul>
<p><b>Состояние микроорганизма (потенциальный возбудитель):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вирулентность бактерий</li> <li>• Синергизм микроорганизмов</li> </ul>	<p><b>«Акушерские» факторы:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Плановое или экстренное вмешательство</li> <li>• Длительность безводного промежутка</li> <li>• Осложнения беременности и родов</li> </ul>

До сих пор нет единой схемы АБП, даже в рамках одного вида хирургического вмешательства. Тем не менее установлены критерии выбора антибактериальных средств, соблюдение которых является обязательным:

- **Антибиотик должен быть эффективным в отношении основных возбудителей послеоперационной инфекции.**

Проводимая антибиотикопрофилактика во время операции кесарева сечения должна предупреждать развитие двух типов инфекционных осложнений. Это раневая инфекция, обусловленная возбудителем грам (+) флоры кожных покровов (преимущественно золотистый и эпидермальный стафилококк). А также инфекция с локализацией бактериального воспаления в других органах и тканях, связанных с местом оперативного вмешательства (кишечник, мочевыводящие пути). В этом случае антибактериальный препарат должен быть эффективен в отношении грам (–) бактерий и анаэробных микроорганизмов.

- **Выбранный антибиотик должен вводиться своевременно и в течение определенного периода времени.**

Терапевтическая концентрация антибиотика должна существовать в тканях с начала и в течение всего периода операции, так как критический период развития инфекции и, следовательно, период ее предотвращения — это первый час хирургического вмешательства.

- **Антибиотик, используемый для профилактики, должен иметь соответствующие фармакологические характеристики.**

Выбранный антибактериальный препарат должен иметь узкий спектр активности, но достаточный для охвата основных вероятных возбудителей послеоперационных осложнений. Если использовать антибиотики широкого спектра для профилактики, то не остается резерва в случае лечения развившихся осложнений. Антибиотик должен быть малотоксичным и не взаимодействовать со средствами, используемыми при анестезии.

Суть АБП заключается в достижении необходимой концентрации антибиотика в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддержании этого уровня в течение всей операции и нескольких часов после оперативного вмешательства.

Препаратами выбора для антибиотикопрофилактики в акушерстве являются цефалоспорины I–II поколения, к альтернативным препаратам относятся ингибиторозащищенные пенициллины (табл. 4.3). Антибиотик вводится внутривенно, после пересечения пуповины. При высоком риске развития инфекционных осложнений возможно повторное введение препарата.

Антибиотикопрофилактика снижает риск послеоперационных и послеродовых осложнений в среднем на 10–30 %.

Таблица 4.3

## Схемы антибиотикопрофилактики в акушерстве

Антибиотик	Доза	Повторное введение
<i>Препараты выбора</i>		
Цефазолин	1,0–2,0 в/в	через 8 часов
Цефуроксим	1,5 г в/в	через 8 часов
<i>Альтернативные препараты</i>		
Амоксиклав амоксициллин/клавуланат	1,2 в/в	через 8–12 часов
Амписид ампициллин/сульбактам	1,5–3,0 г в/в	через 8–12 часов
Трифамокс амоксициллин/сульбактам	1,5 г в/в	через 8–12 часов

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Несмотря на успехи современной медицины, частота инфекционно-воспалительных заболеваний в акушерстве продолжает оставаться высокой. Более того, прослеживается тенденция к возрастанию их удельного веса в структуре материнской смертности.

В комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний ведущая роль отводится антибактериальной терапии. Соотношение степени риска с потенциальной пользой от назначения лекарственного средства является основной проблемой фармакотерапии при беременности. Вопросы выбора препарата регулярно освещаются на многочисленных научно-практических конференциях и в медицинских журналах. Однако в реальной клинической практике выбор оптимального антибиотика по-прежнему является сложной и ответственной задачей. И эта ответственность возрастает вдвое, так как касается здоровья женщины и будущего ребенка. Общие принципы антибактериальной терапии у беременных те же, что и у небеременных женщин: назначать требуемый препарат в нужной дозе, использовать соответствующий путь введения, достигать наивысшей концентрации в органе-мишени и выбирать оптимальную продолжительность лечения. Однако назначение антибиотиков следует ограничивать только теми случаями, когда имеются четкие показания к их применению.

*Научное издание*

**Кучеренко Марина Анатольевна**

## **Антибактериальная терапия в акушерстве**

*Методические рекомендации*

*Под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ,  
доктора медицинских наук, профессора Э. К. Айламазяна*

Серия Ex libris

«Журнал акушерства и женских болезней»

ООО «Издательство Н-Л»

Генеральный директор В. Г. Родин

Выпускающий редактор Л. А. Титова

Корректор О. Е. Ларионова

Верстка В. Н. Фролов

Подписано в печать 08.06.2010.

Формат 60×90/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 3,25. Тираж 2500 экз.

Номер заказа: 120

Оригинал-макет изготовлен ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25,

тел. (812) 371-79-54.

По вопросам приобретения издания обращаться  
в ООО «Издательство Н-Л»

198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, оф. 5а

Тел./факс: (812) 784-97-51 (50)

E-mail: nl@n-l.ru

ISBN 978-5-94869-092-6



9 78 5 948 690926