

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ АНАЭРОБНЫМИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ КОККАМИ

Научно-информационный Центр ООО «АБОЛмед»

### ОСОБЕННОСТИ ТАКСОНОМИИ АНАЭРОБНЫХ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КОККОВ

Клиническая значимость неспоробразующих анаэробных микроорганизмов до конца не выяснена. Разнообразие видов, трудности в микробиологической верификации и вариабельность клинической картины заболеваний обуславливают определенный «пробел» в понимании значимости этих возбудителей среди практикующих клиницистов.

Помимо анаэробных грамотрицательных бактерий, среди которых реальную проблему представляли и представляют представители *Bacteroides fragilis*, значительную нишу занимают анаэробные кокки – пептострептококки, *Veillonella* spp., а также микроаэрофильные стрептококки.

Среди анаэробных грамположительных кокков внимания заслуживают представители рода *Peptostreptococcus* spp. Известно, что инфекции, вызванные *Peptostreptococcus* spp., могут локализоваться практически во всех органах и тканях, включая ЦНС. Возможно, недооценка этиопатогенетической значимости этих анаэробных возбудителей может приводить к неэффективности выбранной терапии, что еще более усугубляется трудностями в микробиологической диагностике, связанной со всеми анаэробами, медленно, но неуклонно растущей антибиотикорезистентностью среди данных микроорганизмов, а также довольно редкой встречаемостью моноинфекции, вызванной *Peptostreptococcus* spp.

Упорядочить разночтения и путаницу в таксономии анаэробных кокков удалось на основании результатов структурного анализа бактерий. В настоящее время к *Peptostreptococcus* включены представители рода *Peptococcus*, за исключением *Peptococcus niger*. Такой микроорганизм, как *Gaffkya anaerobia* теперь переименована в *Peptostreptococcus tetradius*.

Наиболее часто выделяемые и клинически значимые анаэробные грамположительные кокки – это *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus prevotii* и *Peptostreptococcus micros*.

Некоторые анаэробные кокки, продуцирующие большое количество молочной кислоты при гидролизе углеводов и ранее относившиеся к *Peptococcus* или *Peptostreptococcus*, теперь переименованы в *Streptococcus parvulus* и *Streptococcus morbillorum*. Интерес представляют также некоторые стрептококки, наиболее благоприятные условия существования которых создаются при минимальном парциальном давлении кислорода - так называемые микроаэрофильные стрептококки. Это ДНК-гомологичная группа микроорганизмов со сходными фенотипическими характеристиками, ранее известная как «*Streptococcus milleri*», но теперь включающая три вида: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* и *Streptococcus intermedius*. Вид *Streptococcus morbillorum* выделен в отдельный род *Gemella* (10, 22, 38).

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ АНАЭРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*Peptostreptococcus* spp. являются представителями нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек, включая ротовую полость, желудочно-кишечный тракт, женские половые органы. Анаэробные грамположительные кокки – вторые по частоте анаэробные бактерии, выделяемые из различных очагов инфекции (до 25%). По данным I.Brook (21), эти возбудители чаще всего высевались при инфекциях ЛОР-органов (53%), инфицированных кист и абсцессов различной локализации (40%), костей (39%), половых органов и малого таза у женщин (35%), из гнойных ран. Чаще всего высевались *P. magnus* (18%), *P. asaccharolyticus* (17%) и *P. anaerobius* (16%), затем – *P. prevotii* (13%), *P. micros* (4%), *P. saccharolyticus* (3%) и *P. intermedius* (2%). *P. magnus* – возбудитель гнойных процессов мягких тканей (в том числе при синдроме диабетической стопы), торакальных инфекции и остеомиелита; *P. asaccharolyticus* и *P. anaerobius* актуальны как возбудители гнойных процессов со стороны гениталий и инфекционных осложнений в акушерстве (12, 15, 29). В педиатрии высока вероятность анаэробной пептострептококковой инфекции при гнойных процессах на голове и шее (17, 18).

Проблему представляют смешанные инфекции. Достоверно установлен **синергизм** между аэробами и анаэробами в микробных ассоциациях (9). Синергизм обуславливает «злокачественность» инфекционного процесса, тенденцию к хронизации (несмотря на лечение), образованию абсцессов и, таким образом, неблагоприятный исход. В ряде случаев анаэробные кокки образуют подобие капсулы, являющейся дополнительным фактором вирулентности.

В монокультуре анаэробные и микроаэрофильные грамположительные кокки выделяются с частотой не более 10% (21). Большая вероятность выделения чистой культуры этих возбудителей возможна при инфекциях мягких тканей, костей и суставов, абсцессов различной локализации (одонтогенных, абсцессов мозга и легких), а также при бактериемии (40, 42, 43, 46, 54).

Существуют определенные факторы риска и предрасполагающие к анаэробной инфекции факторы, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1. Факторы риска, предрасполагающие к анаэробной инфекции различной локализации.

- Фактор предшествующей операции
- Иммунодефициты
- Онкопатология
- Тяжелая травма
- Сахарный диабет (50)
- Терапия стероидными гормонами
- Наличие инородных тел и/или имплантатов
- Заболевания крови (серповидно-клеточная анемия) (44)

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНАЭРОБНЫХ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КОККОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Несмотря на то, что грамположительные анаэробные кокки можно выделить из самых различных очагов инфекции самой, существуют некоторые «типичные» локализации, где эти возбудители играют не последнюю роль в этиопатогенезе заболеваний. Важно также представлять, что присутствие анаэробов в микробных ассоциациях может существенно изменять динамику процесса, исказить «ответ» на назначенное лечение и «отграничивать» очаг, делая малоэффективным только консервативное лечение.

Среди **инфекций ЦНС** существенные проблемы представляют абсцессы головного мозга и субдуральная эмпиема как осложнения отитов (часто хронических), мастоидитов, синуситов и одонтогенных абсцессов. По данным различных авторов, почти в половине случаев из интракраниальных очагов удается выделить анаэробные грамположительные кокки (в основном, *Peptostreptococcus* spp.) и микроаэрофильные стрептококки (31, 36, 45).

Высокая степень колонизации анаэробными кокками ротовой полости и глотки обуславливает высокую частоту выделения анаэробов при хронических мастоидитах (до 15%), синуситах (до 30%), заглоточных и перитонзолярных абсцессах (33%), гнойном паротите (50%) и периодонтальных абсцессах (более 2/3 всех случаев; как правило, высеивается *P. micros*) (12, 16). Но моноинфекция наблюдается редко. В 90% случаев – это микробные ассоциации с аэробными (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *P. aeruginosae*, *Klebsiella* spp., *H. influenzae*) и анаэробными бактериями (*Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. и *Porphyromonas* spp.) (54).

Анаэробные бактерии играют важную роль в развитии острых и хронических инфекций плевры и легких. В целом, процент высеиваемости анаэробов и микроаэрофильных стрептококков при данной локализации инфекционного процесса составляет от 10% до 20% (9, 17, 19, 29). В основном, анаэробные патогены обуславливают аспирационную пневмонию, эмпиему плевры и легочные абсцессы.

Анаэробные кокки можно выделить из различных интраабдоминальных очагов инфекции – абсцессов печени, межкишечных абсцессов, при перитоните. И хотя основная роль при данной локализации гнойного процесса принадлежит анаэробным грамотрицательным бактериям (*Bacteroides fragilis*), пептострептококки нередко (до 20%) являются составляющей микробных ассоциаций (1, 9, 15, 17, 29, 51).

Как указывалось выше, анаэробные грамположительные кокки и микроаэрофильные стрептококки - представители микрофлоры слизистых женских половых органов (вагинальная и цервикальная флора). Поэтому, эти микроорганизмы играют важнейшую роль в развитии инфекционных осложнений после абортов и родов (эндометриты и пиометра), воспалительных заболеваний женских половых органов (ВЗОМТ), бартолинитов, пельвиоперитонита (в основном, *P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius* и *P. prevotii*). У больных с септическим абортom анаэробы – основная причина бактериемии. Нередко анаэробные кокки выделяются вместе с другими анаэробами, такими, как *Prevotella bivia* и *Prevotella disiens* (29, 33, 34).

Анаэробные остеомиелиты и артриты – довольно редкие заболевания. Чаще всего эти процессы наблюдаются как осложнения ортопедических (эндопротезирование суставов) и травматологических вмешательств, после

тяжелых открытых переломов, а также в стоматологии (после имплантации различных конструкций или как осложнение периодонтита). В 20- 40% причиной анаэробных остеомиелитов и артритов являются пептострептококки (*P. magnus*, *P. prevotii*, в стоматологии – *P. micros* в ассоциациях с *Fusobacterium spp.*) (13, 49, 52, 55).

Серьезную проблему анаэробные кокки представляют при, как правило, полимикробных инфекциях кожи и мягких тканей. Наряду с микроаэрофильными стрептококками, *Peptostreptococcus spp.* определяют течение некротизирующего фасцита, синергидной гангрены, пролежневых язв, гнойных осложнений при синдроме диабетической стопы (особенно при длительно существующих язвах), укушенных ран, парапроктитов. В развитии поражений кожи и мягких тканей наглядно проявляется синергизм между аэробными и анаэробными патогенами (некротизирующий фасцит) (5, 9, 40, 42). Видовой спектр анаэробов меняется в зависимости от локализации очага (перианальная область, флегмоны шеи, пролежневые язвы и др.). К сожалению, выделение анаэробов из гнойных ран, при флегмонах и подкожных абсцессов сопряжено с известными трудностями; вопросы также возникают при определении этиологической значимости этих микроорганизмов.

Микроаэрофильные стрептококки в 5-10% случаев являются возбудителями бактериального эндокардита. Поражения эндокарда *Peptostreptococcus spp.* наблюдаются крайне редко; описаны лишь единичные случаи (25). Тем не менее, совсем исключить вероятность бактериемии, вызванной анаэробными грамположительными кокками, нельзя ввиду большого количества нозологических форм, где эти возбудители играют важную этиологическую роль. Установлено, что частота выделения пептострептококков среди всех случаев бактериемий, вызванных анаэробными бактериями, составляет от 4% до 15% (20).

## **ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ**

Анаэробные грамположительные кокки редко выделяются в монокультуре. В подавляющем большинстве случаев они составляют только часть полимикробных ассоциаций, наряду с аэробными грамположительными кокками (инфекции кожи и мягких тканей), аэробными грамотрицательными бактериями (интраабдоминальные и тазовые инфекции) и другими анаэробами (интраабдоминальные инфекции, ВЗОМТ у женщин) (28). Для того, чтобы идентифицировать анаэробы, нужно четко следовать установленным правилам забора, транспортировки и особенностям культивирования. Пептострептококки очень чувствительны к действию кислорода; поэтому, при отсутствии стандартных контейнеров, материал при предполагаемой анаэробной инфекции должен быть доставлен в лаборатории в кратчайшие сроки (до 1 часа).

Субстратами для бактериологического исследования являются (1, 39):

- кровь,
- плевральная жидкость,
- перитонеальная жидкость,
- пунктат из суставов,
- моча, полученная путем надлобковой пункции,
- гной из абсцессов, глубоких ран и других полостей,

- соскобы или мазки из язв, свищей, глубоких ран (после предварительной обработки - снятия поверхностных некрозов, фибриновых наслоений и др.),
- биоптаты (кости, мышцы, подкожная клетчатка, участки стенок абсцессов, свищей и др.).

Прежде всего, во избежание ложно-положительного результата, необходимо максимально избегать контаминации исследуемого материала флорой кожных покровов и слизистых (составляющей которой, как известно, являются анаэробы). Существует ряд специальных приемов, позволяющих «идти в обход» нормальной микрофлоре покровных тканей. Например, одним из лучших методов забора материала из глубоких абсцессов, полостных органов (мочевой пузырь), а также других полостей тела служит простая аспирация шприцем содержимого. Обязательное требование – тщательная обработка не-хлорсодержащими антисептиками кожи и слизистой до манипуляции. При этом, когда есть возможность быстрой доставки в лабораторию, отпадает необходимость в использовании транспортных сред, поскольку, после удаления пузырьков воздуха, можно согнуть иглу у основания или надеть на её кончик стерильную резиновую заглушку и отправить материал прямо в шприце (желательно, в течение 30 мин) (1, 39, 58).

Другой доступный метод получения материала - биопсия (возможна и толстоигольная биопсия).

Оптимально – особенно при отправке биопсийного материала - использование транспортных систем (контейнеров), заполненных водородом, углекислым газом и азотом с индикатором для предупреждения «разгерметизации» и, как следствие, создания аэробных условий. Возможно поместить биоптат в смесь, состоящую из 1 части цитратной донорской крови и 9 частей изотонического раствора хлорида натрия (1) или в обычный физиологический раствор.

Соскобы и мазки из ран, полостей, свищей и язв следует немедленно поместить в стерильные пробирки, заполненные углекислым газом и доставить в лабораторию в течение ближайшего получаса; возможно также, в случае более длительной транспортировки, поместить их на полужидкую стерильную среду **Carey-Blair** (39).

Идентификацию анаэробных кокков не следует проводить в (1):

- материалах из поверхностных ран,
- мазках из зева, ротовой полости, носа,
- мазках из влагалища и цервикального канала,
- моче, если она получена не путем надлобковой пункции,
- содержимом желудка, толстого и тонкого кишечника,
- фекалиях.

Важным этапом дальнейшей лабораторной диагностики является исследование по Грамму, позволяющее опытным специалистам высказать предварительный диагноз и внести коррективы в план лечения.

Для видовой спецификации возбудителей в настоящее время доступны ряд коммерческих тест-систем, использование которых требует минимальных временных затрат (от 36 до 48 часов). Это имеет определенное практическое значение, поскольку известно, что анаэробы, в том числе анаэробные грамположительные кокки, растут довольно медленно, что затрудняет «скорую» идентификацию возбудителей (39, 58).

Тест на ферментативную активность, газожидкостная хроматография и полимеразная цепная реакция (PCR) – дорогостоящие, но прецизионные методы, позволяющие быстро идентифицировать возбудителя:

Следующий этап – определение чувствительности выделенных культур к антибиотикам. Ряд авторов высказывают мнение о нецелесообразности проведения таких исследований, за исключением случаев **бактериемии, эндокардита, инфекций ЦНС, костей, суставов и случаев заболеваний, резистентных к антибиотикотерапии** (62). Тем не менее, желательно оценить чувствительность к пенициллину, пенициллинам с ингибиторами бета-лактамаз, линкосамидам, хлорамфениколу, цефокситину (или другим цефалоспорином II поколения с антианаэробной активностью), фторхинолонам III или IV поколения, метронидазолу и карбапенему. Несмотря на то, что чувствительность пептострептококков к бета-лактамам, клиндамицину и метронидазолу составляет 96%, 84% и 88%, соответственно (63), существует потенциальная угроза растущей резистентности среди данных возбудителей.

## **ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Лечение пациента с анаэробной инфекцией базируется на трех основных принципах:

- купирование интоксикации, нейтрализация циркулирующих в крови токсинов;
- предотвращение дальнейшей пролиферации бактерий путем изменения среды их обитания (важно - обеспечение аэробных условий);
- ограничение дальнейшего распространения процесса (14, 42).

В ряде случаев единственным возможным способом лечения анаэробной инфекции является антимикробная химиотерапия, но все же при определенной локализации процесса (кожа и мягкие ткани, кости, брюшная полость) антибиотикотерапия - лишь часть комплексного лечения, основу которого составляет хирургическое вмешательство (5). Именно инвазивная процедура в большей степени способна изменить условия существования и препятствовать дальнейшей диссеминации и пролиферации анаэробов.

Другой способ, эффективность которого подтверждена рядом клинических исследований – это гипербарическая оксигенация (3, 23, 26, 32, 61).

Анаэробные грамположительные кокки редко вызывают моноинфекцию; чаще клиницисты сталкиваются со смешанной, аэробно-анаэробной флорой. Следовательно, антибиотик или комбинация антибиотиков должны быть активны против аэробных и анаэробных бактерии. При некоторых заболеваниях антибиотики назначаются длительными курсами (абсцессы легких, остеомиелит, артрит), что является предпосылкой к ступенчатой терапии.

Большинство штаммов пептострептококков и микроаэрофильных стрептококков чувствительны к бета-лактамам антибиотикам (бензилпенициллину, ингибитор-защищенным пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), а также хлорамфениколу, ванкомицину и – несколько меньше – к линкосамидам (27).

Ряд авторов отмечают вариабельность чувствительности пептострептококков к нитроимидазолам (метронидазол) (30, 59); при инфекциях, вызванных **микроаэрофильными стрептококками, НЕ следует применять препараты из этой группы** (59).

Макролиды, несмотря на свойственную им антианаэробную активность, не являются препаратами, рекомендуемые для лечения анаэробных и смешанных инфекций.

Перспективными в лечении инфекций, вызванных аэробными грамположительными кокками и особенно смешанной микрофлорой, можно считать фторхинолон IV поколения моксифлоксацин, к которому чувствительны почти 90% культур *Peptostreptococcus* spp. (7, 11).

Таким образом, при установленной пептострептококковой инфекции препаратами выбора являются природные пенициллины и, прежде всего, бензилпенициллин (пенициллин G). Как альтернативу можно использовать линкосамиды. При верификации (в монокультуре) микроаэрофильных стрептококков (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* и *Streptococcus intermedius*) препарат выбора – вновь бензилпенициллин, а как альтернатива – большинство бета-лактамов (исключая азтреонам) (59).

Однако, как указывалось выше, встречаемость моноинфекций, вызванных анаэробными и микроаэрофильными стрептококками, мала. В подавляющем большинстве случаев клиницисты имеют дело со смешанной флорой, где выражен синергизм между аэробными и анаэробными бактериями (28). Очень велика вероятность того, что другие бактерии в микробных ассоциациях будут продуцировать бета-лактамазы, разрушающие природные и полусинтетические пенициллины и, как следствие, инактивирующие пенициллин, ампициллин и первые генерации цефалоспоринов. Поэтому, при смешанных инфекциях различной степени тяжести необходимо использовать ингибитор-защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат (Ликлав), ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам; последний особенно эффективен при тяжелых, нозокомиальных инфекциях, перитоните, интраабдоминальных абсцессах) и цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам (Сульперацеф)), цефокситин (Анаэроцеф), карбапенемы (меропенем (Меропенабол), имипенем/циластатин). К преимуществам этих антибиотиков следует отнести, прежде всего, широкий спектр активности, включающий как аэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе полирезистентные штаммы *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Enterobacter* spp. (цефоперазон/сульбактам (Сульперацеф), пиперациллин/тазобактам, карбапенемы), энтерококки (амоксициллин/клавуланат (Ликлав), пиперациллин/тазобактам, имипенем), а также различные анаэробы, особенно *Bacteroides fragilis*, резистентные к другим препаратам (24, 35, 37, 47, 48, 53, 57, 60, 64). Перечисленные препараты эффективны в качестве монотерапии и рассматриваются как антибиотики выбора при среднетяжелых (амоксициллин/клавуланат (Ликлав), цефокситин (Анаэроцеф)) и тяжелых (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам (Сульперацеф), карбапенемы) инфекциях самой различной локализации.

Как альтернативный выбор можно рекомендовать линкозамиды (клиндамицин и линкомицин) в комбинации с другими антибиотиками, чаще всего, бета-лактамами, комбинации метронидазола с пенициллинами и цефалоспоридами, а также фторхинолоны последних генераций (моксифлоксацин) в виде монотерапии или в комбинации с метронидазолом (6, 8). Препарат глубокого резерва - хлорамфеникол, показания к назначению которого значительно сужены ввиду токсичности антибиотика.

Комбинации антианаэробных препаратов с цефалоспоридами III-IV поколения, азтреонамом, аминогликозидами эффективны при интраабдоминальном сепсисе (6, 8, 30.); с макролидами – при инфекциях верхних дыхательных путей; с доксициклином – при ВЗОМТ (4, 41, 56).

Первые 5-7 дней терапии среднетяжелых и тяжелых инфекций антианаэробные антибиотики желателно вводить парентерально. В дальнейшем, исходя из динамики клинических и лабораторных показателей, возможен переход на прием пероральных форм, например, амоксициллина/клавуланата, клиндамицина или метронидазола (последний всегда в комбинациях).

Как правило, при анаэробной или смешанной инфекции необходимо антибиотики назначаются более длительным курсом, чем при процессах, вызванных аэробными возбудителями. Например, у пациентов с абсцессами легких или остеомиелитом, чтобы добиться клинического эффекта, необходимо 6-8 недель терапии.

Таблица 2. Антимикробные препараты, используемые для лечения инфекций, вызванных анаэробными грамположительными кокками или смешанных аэробно-анаэробных инфекций.

№	Антибиотик	Доза у взрослых	Доза у детей	Примечание
1	Бензилпенициллин (пенициллин G)	От 10 до 28 млн. ЕД в сутки, разделить на 6 внутривенных введение с интервалом 4 часа	До 1 мес. – 50 тыс. ЕД каждые 6-8 часов (недоношенные – каждые с массой < 2 кг – каждые 12 часов) Старше 1 мес. – 50-100 тыс. ЕД/кг в сутки, разделить на 4 в/в или в/м введения	Ввиду узкого спектра активности желателно использовать в комбинациях с антианаэробным антибиотиком, например, из группы нитроимидозолов
2	Амоксициллин/клавуланат (ЛИКЛАВ)	1,2 г в/в каждые 6-8 часов	Расчет дозы по амоксициллину! До 1 мес. – 20-40 мг/кг внутривенно каждые 12 часов Старше 1 мес. – 40-60 мг/кг в сутки на 3 внутривенных введения	Эффективен для монотерапии смешанных аэробно-анаэробных инфекциях самой различной локализации (не в ОРИТ); возможна ступенчатая терапия
3	Пиперациллин/тазобактам	3,375 г в/в каждые 6 часов или 4,5 г в/в каждые 8 часов	Не применяется у детей до 12 лет	Препарат выбора для монотерапии тяжелых смешанных инфекций (в т.ч. в ОРИТ)

Таблица 2. (продолжение).

№	Антибиотик	Доза у взрослых	Доза у детей	Примечание
4	Цефокситин (АНАЭРОЦЕФ)	2 г в/в или в/м каждые 6 часов	До 1 мес. 20 мг/кг в/в каждые 12 часов Старше 1 мес. – в зависимости от тяжести инфекции, от 40 до 80 мг/кг/сутки на 4 внутривенных введения	Для комбинированной и монотерапии среднетяжелых и тяжелых инфекций различной локализации
5	Цефоперазон/сульбактам (СУЛЬПЕРАЦЕФ)	2 г в/в или в/м каждые 12 часов	До 1 мес. – 20-40 мг/кг каждые 12 часов Старше 1 мес. – в зависимости от тяжести инфекции, от 40 до 160 мг/кг в сутки на 2-3 в/в или в/м введения	Препарат для монотерапии смешанных тяжелых инфекций (в т.ч. в ОРИТ) самой различной локализации
6	Меропенем (МЕРОПЕНАБОЛ)	1 г в/в каждые 8 часов (при инфекциях ЦНС – 2 г каждые 8 часов)	Старше 3 мес. – от 60 мг/кг в сутки до 120 мг/кг/сутки (при инфекциях ЦНС) на 3 внутривенных введения	Препарат для монотерапии смешанных тяжелых инфекций (в т.ч. в ОРИТ) самой различной локализации; не используется у детей до 3 мес.
7	Имипенем/циластатин	Предпочтительно: 0,5-0,75 г в/в капельно каждые 6 часов (не более 3 г/сутки); 0,5 – 0,75 г в/м каждые 12 часов	До 1 мес. – 25 мг/кг каждые 12 часов в/в капельно Старше 1 мес. – 15-25 мг/кг в/в каждые 6 часов (суточная доза не должна превышать 2 г.)	Препарат для монотерапии смешанных тяжелых инфекций (в т.ч. в ОРИТ) самой различной локализации; у больных поражением ЦНС может вызвать судороги
8	клиндамицин	600 мг в/в каждые 8 часов	До 1 мес. – 5 мг/кг каждые 8-12 часов в/в Старше 1 мес. – 20-40 мг/кг в сутки на 4 в/в или в/м введения (суточная доза не должна превышать 3 г.)	Возможна монотерапия (при установленной анаэробной инфекции); чаще применяется в комбинациях с другими антибиотиками (не сочетать с хлорамфениколом или макролидами)

Таблица 2. (продолжение).

№	Антибиотик	Доза у взрослых	Доза у детей	Примечание
9	Линкомицин	0,6-1,2 г в/в или в/м каждые 12 часов	Старше 1 мес. – 10-20 мг/кг в сутки на 2 в/в или в/м введения	Возможна монотерапия(при установленной анаэробной инфекции); чаще применяется в комбинациях с другими антибиотиками (не сочетать с хлорамфениколом или макролидами)
10	Метронидазол	0,5 г каждые 8-12 часов (в зависимости от тяжести и локализации инфекции)	До 1 мес. – 7,5 мг/кг каждые 12 часов в/в Старше 1 мес. – 22,5 мг/кг в сутки на 3 в/в введения	

## ОСНОВЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

При инфекционных процессах, вызванных анаэробными грамположительными кокками, инвазивное лечение показано в большинстве случаев.

В основе его лежат следующие вмешательства (5, 40, 42):

- вскрытие и дренирование абсцессов,
- некрэктомии (следует стремиться выполнить радикальную некрэктомию, даже если это сопряжено с образованием больших дефектов мягких тканей и костей),
- лампасные разрезы и фасциотимии,
- устранение обструкции и восстановление проходимости протоков и бронхов.

Пренебрежение радикальным хирургическим вмешательством приводит к персистированию или генерализации инфекции с развитием тяжелых осложнений.

## **ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:**

1. Богомолова Н.С., Большаков Л.В.. Анаэробная инфекция в абдоминальной хирургии // Вест. РАМН. – 1996. - №2. – С.30-33.
2. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. Москва, 2002. - 270 с.
3. Лыткин М.И., Буравцов В.И. Гипербарическая оксигенация в лечении инфекционной деструкции легких // Вест. Хир. им. Грекова. – 1985. – Т.135, №8. – С.131-136.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: 2002.
5. Французов В.Н., Ефименко Н.А., Шестопалов А.Е., и др. Некоторые аспекты интенсивной терапии у больных с тяжелыми формами инфекций мягких тканей, вызванными анаэробными неспорообразующими бактериями // Хирургия. – 1999. - №10. – С.21-23.
6. Anonymous. A randomized multicentre trial of pefloxacin plus metronidazole and gentamicin plus metronidazole in the treatment of severe intra-abdominal infections. Report from a Swedish Study Group. J Antimicrob Chemother. 1990;26 Suppl B:173-80.
7. Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. Drug Saf 1999; 21(5): 407–421.
8. Barboza E., del Castillo M., Yi A., Gotuzzo E. Clindamycin plus amikacin versus clindamycin plus aztreonam in established intraabdominal infections. Surgery; 116(1):28-35.
9. Bartlett J.G. Anaerobic bacteria: general concepts. In: Principles and practices of infectious disease, 3rd ed. Ed. by Mandell J.L., Douglas R.J., Bennett J.E. N.Y.: Churchill Livingstone; 1990: 1828-1848.
10. Bert F., Bariou-Lancelin M., Lambert-Zechovsky N. Clinical significance of bacteremia involving the "Streptococcus milleri" group: 51 cases and review. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 385-387.
11. Boswell F. J., Andrews J. M., Wise R. et al. Bactericidal properties of moxifloxacin and post-antibiotic effect. Antimicrob Agent Chemother 1999; 43: Suppl. B: 43-49.
12. Bourgault A.M., Rosenblatt J.E., Fitzgerald R.H. Peptococcus magnus: a significant human pathogen. Ann Intern Med 1980; 93(2): 244-8.
13. Brook I. Joint and bone infections due to anaerobic bacteria in children. Pediatr Rehabil. 2002;5(1):11-9.
14. Brook I. Management of anaerobic infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2004; 2(1):153-8.
15. Brook I. Intra-abdominal, retroperitoneal, and visceral abscesses in children. Eur J Pediatr Surg. 2004;14(4):265-73.
16. Brook I. Microbiology and management of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62(12):1545-50.
17. Brook I. Pediatric Anaerobic Infection: Diagnosis and Management. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby; 1989.

18. Brook I. Peptostreptococcal infection in children. *Scand J Infect Dis* 1994; 26(5): 503-10.
19. Brook I. Role of anaerobic bacteria in infections following tracheostomy, intubation, or the use of ventilatory tubes in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113(10):830-4.
20. Brook I. Anaerobic bacterial bacteremia: 12-year experience in two military hospitals. *J Infect Dis* 1989; 160(6): 1071-5
21. Brook I. Recovery of anaerobic bacteria from clinical specimens in 12 years at two military hospitals. *J Clin Microbiol* 1988; 26(6): 1181-8.
22. Chatelain R., Croize J., Rouge P., Massot C., Dabernat H., Auvergnat J.C., Buu-Joi A., Stahl J.P., Bimet F. Isolement de *Gemella haemolysans* dans trois cas d'endocardites bactériennes. *Med. Mal. Infect.* 1982;12: 25-30.
23. Cohn G.H. Hyperbaric oxygen therapy. Promoting healing in difficult cases. *Postgrad Med.* 1986;79(2):89-92.
24. Condon R.E., Walker A.P., Sirinek K.R., et al. Meropenem versus tobramycin plus clindamycin for treatment of intraabdominal infections: results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):544-50.
25. Dorsher C.W., Wilson W.R., Rosenblatt J.E. Anaerobic bacteremia and cardiovascular infections. In: Finegold S.M., George W.L. ed. *Anaerobic infections in human*: Academic Press, Inc, San Diego, Calif., 1989. - P.289-310.
26. Ellis M.E., Mandal B.K. Hyperbaric oxygen treatment: 10 years' experience of a Regional Infectious Diseases Unit. *J Infect.* 1983;6(1):17-28.
27. Finegold S.M., George W.L. Dorsher C.W., Wilson W.R., Rosenblatt J.E. Anaerobic bacteremia and cardiovascular infections. In: Finegold S.M., George W.L. ed. *Anaerobic infections in human*: Academic Press, Inc, San Diego, Calif., 1989. - P.289-310.
28. Finegold S.M., Wexler H.M. Therapeutic implications of bacteriologic findings in mixed aerobic-anaerobic infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988; 32: 611-616.
29. Finegold SM. *Anaerobic Bacteria in Human Disease*. Orlando, Fla: Academic Press; 1977.
30. Freeman C.D., Klutman N.E., Lamp K.C. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997; 54: 679-708.
31. Goodman S.J., Stern W.E. Cranial and intracranial bacterial infections. In: Youmans J.R., ed. *Neurological surgery*. Vol. 6. Philadelphia: Saunders, 1982; 3323-58.
32. Hill G.B. Hyperbaric oxygen exposures for intrahepatic abscesses produced in mice by nonsporeforming anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976;9(2):312-7.
33. Hillier S.L., Martius J., Krohn M., et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N.Engl.J.Med.* 1988; 319: 972-978.
34. Hillier S.L., Watts D.H., Lee M.F., Eschenbach D.A. Etiology and treatment of post cesarean sections endometritis following cephalosporin prophylaxis. *Reprod.Med.* 1990; 35: 322-328.

35. Holloway W.J. Infection in women. Clinical experience with beta-lactamase inhibitors. *J Reprod Med.* 1988;33(6 Suppl):595-7.
36. Kaplan K. Brain abscess. *Med Clin North Am.* 1985; 69: 345.
37. Kempf P., Bauernfeind A., Muller A., Blum J. Meropenem monotherapy versus cefotaxime plus metronidazole combination treatment for serious intra-abdominal infections. *Infection.* 1996;24(6):473-9.
38. Kilpper-Bälz R., Schleifer K.H. Transfer of *Streptococcus morbillorum* to the *Gemella* genus, *Gemella morbillorum*. *Int. J. Syst. Bact.* 1988; 38: 442-443.
39. Miller J.M.A. Guide to specimen management in clinical microbiology. 2<sup>nd</sup> ed. Washington; ASM Press, 1999.
40. Mathieu D., Neviere R., Lefebvre-Lebleu N., Wattel F. Anaerobic infections of the soft tissues. *Ann Chir.* 1997;51(3):272-87.
41. McCormack W.M. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1994; 330(2): 115-9.
42. Mourvillier B., Bedos J.P. Soft tissue infections by anaerobic bacteria. Etiology, diagnosis, treatment. *Rev Prat.* 2001;51(3):319-24.
43. Murdoch D.A., Mitchelmore I.J., Tabaqchali S. The clinical importance of gram-positive anaerobic cocci isolated at St. Bartholomew's Hospital, London, in 1987. *J. Med. Microbiol.* 1994; 41: 36-44.
44. Murray S.J., Lieberman J.M. *Fusobacterium* osteomyelitis in a child with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(10):979-81.
45. Osenbach R.K., Loftus C.M. Diagnosis and management of brain abscess. *Neurosurg Clin North Am.* 1992; 3: 403-20.
46. Petrini B., Welin-Berger T., Nord C.E. Anaerobic bacteria in late infections following orthopedic surgery. *Med. Microbiol. Immunol. (Berl).* 1979; 167: 155-159.
47. Pitkin D., Sheikh W., Wilson S., Hemsell D., Nichols R., Nadler H., Dowzicky M. Comparison of the activity of meropenem with that of other agents in the treatment of intraabdominal, obstetric/gynecologic, and skin and soft tissue. *Clin Infect Dis.* 1995; 20 Suppl 2:S372-5.
48. Reinhardt J.F., Johnston L., Ruane P., Johnson C.C., Ingram-drake L., MacDonald K., Ward K.W., Mathisen G., George W.L., Finegold S.M., et al. A randomized, double-blind comparison of sulbactam/ampicillin and clindamycin for the treatment of aerobic and aerobic-anaerobic infections. *Rev Infect Dis.* 1986;8 Suppl 5:S569-75.
49. Resnik D., Niwayaama G. Osteomyelitis, septic arthritis, and soft tissue infection. In: *Diagnosis of Bone and Joint Disorders.* Vol 4. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1988: 2571-86.
50. Rouquette-Vincenti I., Petitjeans F., Villevieille T., Szymczyszyn P., Fangio P., Baranger B., Brinquin L. Obesity, diabetes mellitus, and gas gangrene: a major therapeutic challenge. *Ann Endocrinol (Paris).* 2001;62(6):525-8.
51. Saini S., Gupta N., Griwan M.S. Surgical infections: a microbiological study. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8(2):118-25.
52. Sanchez-Garces M.A., Gay-Escoda C. Periimplantitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004;9 Suppl:69-74; 63-9.
53. Sitges-Serra A., Guirao X., Diaz J., Azanza R., Rodriguez Noriega A., Lizasoain M., Jover J.M., Moreno Azcoita M., Cainzos M. Prospective randomized trial of

- meropenem versus cefotaxime and metronidazole in the treatment of intraabdominal infections. *Med Clin (Barc)*. 1998;111(3):88-91.
54. Sklavounos A., Legakis N.J., Ioannidou H., Patrikiou A. Anaerobic bacteria in dentoalveolar abscesses. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1986; 15: 288-291.
  55. Smith J.W., Hasan M.S. Infectious arthritis. In *Principles and Practice of Infectious Diseases*, edn 5. Edited by Mandell G.I., Bennett J.E., Dolin R. St. Louis, MO: Churchill Livingstone; 2000:1175–1182.
  56. Soper D.E. Pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8(4): 821-40.
  57. Stovall T.G., Thorpe E.M. Jr., Ling F.W. Treatment of post-cesarean section endometritis with ampicillin and sulbactam or clindamycin and gentamicin. *J Reprod Med.* 1993; 38(11):843-8.
  58. Sutter V.L., Citron D.M., Edelstein M.A., Finegold S.M. *Wadsworth anaerobic bacteriology manual*: Star Publishing Co., Belmont, Calif, 1985. - 4th ed.
  59. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy / Thirty-fourth edition*. Ed. by O. Gilbert, M. Sande. – Antimicrob Therapy Inc. – 2004.
  60. Walker A.P., Nichols R.L., Wilson R.F., Bivens B.A., Trunkey D.D., Edmiston C.E. Jr., Smith J.W., Condon R.E. Efficacy of a beta-lactamase inhibitor combination for serious intraabdominal infections. *Ann Surg.* 1993;217(2):115-21.
  61. WALLYN R.J., GUMBINER S.H., GOLDFEIN S., PASCALE L.R. THE TREATMENT OF ANAEROBIC INFECTIONS WITH HYPERBARIC OXYGEN. *Surg Clin North Am.* 1964;44:107-12.
  62. Wexler H.M., Finegold S.M. Antibacterial susceptibility tests: anaerobic bacteria . In *Manual of clinical microbiology*, 5th ed. Edited by Balows A., Hausler W.J., Herrman K.L. Am.Soc.Microbiol, Washington, 1991.
  63. Whiting J.L., Cheng N., Chow A.W. Interactions of ciprofloxacin with clindamycin, metronidazole, cefoxitin, cefotaxime, and mezlocillin against gram-positive and gram-negative anaerobic bacteria. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1987;31: 1379-1382.
  64. Yura J., Shinagawa N., Ando M., Ishikawa S., et al. Clinical assessment of sulbactam/cefoperazone in comparison with ceftizoxime in patients with postoperative infections by well controlled method. *Jpn J Antibiot.* 1985;38(3):643-70.