

Современные подходы к повышению эффективности антибактериальной терапии в перинатологии: локальный опыт

Казанова А.М.¹, Зырянов С.К.^{1,2}, Ивжиц М.А.^{1,2}, Круглов А.Н.², Куцая К.О.¹, Ченкуров М.С.¹

¹ — Кафедра общей и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

«Российский университет дружбы народов», Москва

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Аннотация. Недоношенные новорождённые являются группой высокого риска по развитию инфекционных осложнений, поэтому для них актуален выбор эффективных и безопасных антибактериальных средств. В клинической практике лечение осложняется отсутствием данных о чувствительности бактериальных культур к антибактериальным средствам и точных диагностических маркеров, которые определяются с помощью анализа крови или других лабораторных тестов. Для определения наиболее рационального и эффективного назначения антибактериальной терапии недоношенным новорождённым с ранним неонатальным сепсисом, а также беременным женщинам с риском родового излития околоплодных вод при недоношенной беременности нами была проанализирована база данных перинатального центра ГКБ №24 за 2017 год с результатами распространённости и резистентности возбудителей инфекций среди новорождённых и беременных женщин. С учётом распространённости и чувствительности к препаратам возбудителей был составлен клинический протокол ведения преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности и рекомендации по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых.

Ключевые слова: неонатальный сепсис; родовое излитие околоплодных вод; недоношенные новорождённые; антибактериальная терапия

Для цитирования:

Казанова А.М., Зырянов С.К., Ивжиц М.А., Круглов А.Н., Куцая К.О., Ченкуров М.С. Современные подходы к повышению эффективности антибактериальной терапии в перинатологии: локальный опыт // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.74—82. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10065.

Modern approaches to improving the effectiveness of antibiotic therapy in perinatology: local experience

Kazanova AM¹, Zyryanov SK^{1,2}, Ivzhits MA^{1,2}, Kruglov AN², Kutsaya KO¹, Chenkurov MS¹

¹ — Department of General and Clinical Pharmacology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, Russia

² — State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department», Moscow, Russia

Abstract. Premature newborns are group of high risk on development of infectious complications therefore the choice of effective and safe antibacterial therapy is relevant for them. In clinical practice treatment is complicated by the lack of data on sensitivity of bacterial cultures to antibacterial agents and the absence of accurate diagnostic markers, which are determined by blood tests or other laboratory tests. In order to determine the most rational and effective prescription of antibacterial therapy for premature newborns with infection of early neonatal sepsis, as well as for pregnant women at risk of prenatal outflow of amniotic fluid in preterm pregnancy, we analyzed the database of the perinatal center of CCP №24 with the data on prevalence and resistance of infectious agents among newborns and pregnant women. Taking into account the prevalence and sensitivity to the agents clinical protocol for the management of preterm birth and premature rupture of membranes with preterm pregnancy and recommendations for the treatment of early neonatal sepsis in newborns were compiled.

Keywords: neonatal sepsis; prenatal outflow of amniotic fluid; premature neonates; antibacterial therapy

For citations:

Kazanova AM, Zyryanov SK, Ivzhits MA, Kruglov AN, Kutsaya KO, Chenkurov MS. Modern approaches to improving the effectiveness of antibiotic therapy in perinatology: local experience. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:74—82. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10065.

Введение

Внутриутробные инфекции, ведущие к преждевременным родам, являются основной причиной детской заболеваемости и смертности. Для раннего неонатального сепсиса типично внутриутробное, преимущественно антенатальное инфицирование восходящим, контактным или гематогенным путём. Источником инфекции чаще всего является микрофлора родовых путей матери. К факторам риска развития раннего неонатального сепсиса у новорожденного можно отнести: колонизация матери стрептококком группы В (особенно при отсутствии адекватной профилактики в родах), хориоамнионит/лихорадка в родах, недоношенность, преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), пролонгирование беременности при преждевременном излитии вод, инфекции мочевых путей у матери [4]. Назначение лекарственных препаратов в качестве антибиотикопрофилактики беременным женщинам с вышеизложенными диагнозами помогает снизить риск развития раннего неонатального сепсиса у новорожденных [11].

Цели и задачи

Целью данного исследования являлось определение рациональной и эффективной антибактериальной терапии недоношенных новорожденных с ранним неонатальным сепсисом, а также беременных женщин с риском родового излития околоплодных вод при недоношенной беременности.

Методы и материалы

Изучены результаты бактериологических исследований, проведенных в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных 1 (ОРИТН 1) и акушерском отделении патологии беременности (АОПБ) перинатального центра при ГКБ №24 за второе полугодие 2017 года. Всего было проанализировано 522 штамма. Выделение микроорганизмов из клинического материала проводилось согласно общепринятым методикам, видовая идентификация — с учётом морфологических, тинкториальных, культуральных и антигенных свойств микроорганизмов. Антибиотикочувствительность микроорганизмов определялась методом серийных микроразведений в бульоне на микробиологических анализаторах MicroScan Autoscan 4 и Sensititre™ ARIS™ 2X ID/AST System. Данные интерпретировали в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», Версия-2015-02, и международным стандартом EUCAST, версия 8.0, 2018. Основой для выбора антибактериальных препаратов являлись данные о природной чувствительности ви-

дов микроорганизмов, о распространении среди них вариантов приобретённой резистентности, а также о клинической эффективности антибиотиков.

Проведён анализ утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации клинических рекомендаций 2017 года «Септические осложнения в акушерстве» и рекомендаций по лечению раннего неонатального сепсиса у новорожденных, приведённых в практическом руководстве по неонатологии [7].

Результаты собственных исследований

Анализ этиологии бактериальных инфекций у беременных пациенток с родовым излитием околоплодных вод и соответствия проведённого лечения российским клиническим рекомендациям

Проведённый анализ результатов бактериологических исследований установил, что в отделении патологии беременности наиболее распространёнными возбудителями являются: *Enterococcus faecalis* — 36 %, *Escherichia coli* — 19 %, *Streptococcus agalactiae* (Group B) — 8 %, в то время как распространённость коагулазоотрицательных стафилококков составляет около 4 % (диаграмма 1).

Анализ резистентности каждого возбудителя к антибактериальным препаратам выявил следующее:

- *Enterococcus faecalis* не входит в спектр активности препарата эритромицина и проявляет чувствительность к пенициллинам и препаратам альтернативы — ванкомицину и линезолиду;
- *Escherichia coli* проявляет стойкую резистентность к цефалоспорином 3-го и 4-го поколений и чувствительность к аминогликозидам и защищенным пенициллинам: амоксициллину и тикарциллину;
- *Candida albicans* наиболее чувствительны к действию нистатина и клотримазола;
- *Streptococcus agalactiae* (Group B) проявляет резистентность к эритромицину и чувствителен к пенициллинам, аминогликозидам, фторхинолонам, цефалоспорином, гликопептидам;
- Метициллин-резистентный *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus epidermidis* проявляют резистентность практически ко всем группам препаратов, кроме линезолида, ванкомицина, даптомицина;
- *Staphylococcus aureus* — высокая чувствительность к аминогликозидам, азитромицину, защищенным пенициллинам, цефалоспорином, макролидам, а также к ванкомицину и линезолиду;
- *Klebsiella pneumoniae* — практически все исследуемые штаммы возбудителя проявляли панрезистентность, лишь 35 % штаммов чувствительны к амикацину.

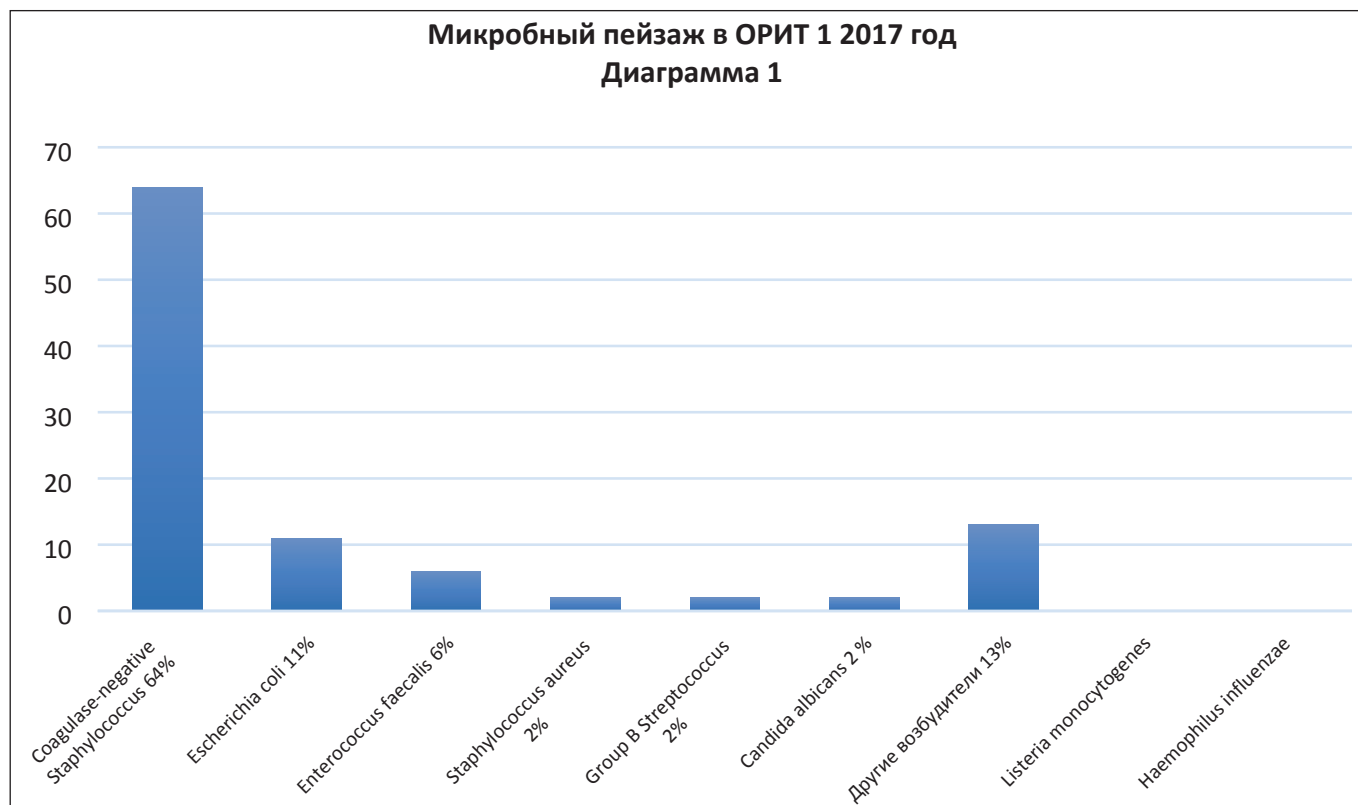


Таблица 1

Клинический протокол ведения преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности

ДИОПВ	Амоксициллин	перорально по 0,5 г через 8 часов
	Азитромицин (при аллергии на пенициллины)	перорально 0,5 г 1 р/сут №5 или в/в 500 мг 1 раз №5
При выявлении в посеве β-гемолитического стрептококка	Амоксициллин	перорально 500 мг 3 раза
	Ампициллин/сульбактам	в/в 1,5 гр 3-4 раза в сутки

В утверждённых Министерством здравоохранения Российской Федерации клинических рекомендациях 2017 года «Септические осложнения в акушерстве» приведены рекомендации по терапии родового излития околоплодных вод при недоношенной беременности. Антибиотики следует назначать сразу после постановки диагноза родовое излитие околоплодных вод и продолжать лечение до рождения ребенка. Рекомендуется назначение эритромицина или ампициллина перорально по 0,5 г через 6 часов, курсом до 10 суток. При выявлении в посеве β-гемолитического стрептококка назначают пенициллин по 1,5 г в/м каждые 4 часа. Не рекомендуют использовать амоксициллин/клавуланат из-за повышения риска развития некротизирующего энтероколита у новорождённых на фоне клавулановой кислоты [9]. Как было уже отмечено выше, энтерококк фекальный является наиболее распространённым возбудителем в АОПВ в перинатальном центре при ГКБ №24 и не входит в спектр активности препарата эритромицина. В связи с вышеизложенным

можно заключить, что данные клинические рекомендации по лечению родового излития околоплодных вод не применимы для использования в данной клинике.

С учётом результатов проведённого анализа результатов бактериологического исследования нами был разработан клинический протокол ведения преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности (табл. 1).

Антибиотикопрофилактику следует начинать сразу после постановки диагноза преждевременный разрыв плодных оболочек и продолжать до рождения ребенка (в случае задержки родов она может быть ограничена 7—10 сут.). Эмпирическая терапия одним из препаратов проводится до получения результатов микробиологического исследования, рекомендуется к назначению: амоксициллин перорально по 0,5 г каждые 8 часов, при аллергии на пенициллины рекомендуется назначение азитромицина перорально по 500 мг 1 раз в сутки перорально или вну-

тривенно в течение 5 дней. При выявлении в посевах β-гемолитического стрептококка назначают амоксициллин по 0,5 г 3 раза в сутки или ампициллин/сульбактам внутривенно по 1,5 г 3-4 раза в сутки. Более подробно со схемой лечения можно ознакомиться в приложении 3. Терапию возможно продолжать до момента родоразрешения. По результатам микробиологического исследования рекомендуется скорректировать терапию в зависимости от индивидуальных показателей резистентности возбудителей. Приведённые выше рекомендации актуальны ещё и потому, что биодоступность ампициллина *per os* составляет 40 %, является критически низким по сравнению с всасыванием амоксициллина. Эритромицин является сильным ингибитором активности микросомальных ферментов печени, усиливает моторику кишечника, требует 4-кратного введения, что, безусловно, является недостатками.

Анализ этиологии бактериальных инфекций у новорожденных и соответствия проведенного лечения российским рекомендациям

Анализ микробного пейзажа в ОРИТ 1 перинатального центра при ГКБ №24 показал, что у новорождённых детей наиболее частыми возбудителями инфекций являются: коагулазоотрицательные стафилококки — 64 %, на втором месте *Escherichia coli* — 11 %, в то время как распространённость *Streptococcus agalactiae* (Group B) составляет всего 2 % (диаграмма 2).

Проведённый анализ результатов бактериологических исследований установил:

- Стойкую резистентность коагулазоотрицательных стафилококков (метициллин-резистентный *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus epidermidis*) к препаратам пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемам, оксациллину, гентамицину, эритромицину, и чувствительность к линезолиду, ванкомицину, даптомицину;
- *Escherichia coli* проявляет стойкую резистентность к цефалоспорином 3-го и 4-го поколений и чувствительность к защищенным пенициллинам, ампициллину/сульбактаму, амоксициллину и тикарциллину, к аминогликозидам и 100 % штаммов чувствительны к карбапенемам;
- *Streptococcus agalactiae* (Group B) проявляет стойкую резистентность к эритромицину, клиндамицину, тетрациклину и хлорамфениколу, в то время как 100 % штаммов чувствительны к пенициллинам, линезолиду и ванкомицину;
- *Enterococcus faecalis* — чувствительность к пенициллинам, ванкомицину и линезолиду, природная резистентность к эритромицину, клиндамицину, цефалоспорином и аминогликозидам;
- *Staphylococcus aureus* — 67 % штаммов проявили достаточно хорошую чувствительность к защищенным пенициллинам амоксициллину и ампициллину, цефтриаксону и эритромицину, 83 % штаммов — к гентамицину, 100 % штаммов чувствительны к линезолиду и ванкомицину;
- *Klebsiella pneumoniae* — наблюдается чувствительность возбудителя к аминогликозидам и имепенему, но в то же время резистентность к цефалоспорином. Имеет природную резистентность к пенициллинам.

С учётом распространённости возбудителя в отделении и его чувствительности к препаратам были определены стартовые антибактериальные препараты для отделений перинатального центра при ГКБ №24. С результатами в форме таблицы 2 можно ознакомиться ниже.

В практическом руководстве по неонатологии [7] в рекомендациях по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых приведена программа эмпирической антибактериальной терапии раннего сепсиса новорождённых. Рекомендуется назначать ампициллин вместе с аминогликозидам, альтернативными препаратами являются цефалоспорины III поколения или ингибиторзащищенные карбоксипенициллины с аминогликозидами [7]. Так как в более чем 60 % случаев основными возбудителями в ОРИТН 1 являются метициллин-резистентные коагулазоотрицательные стафилококки, проявляющие резистентность к перечисленным препаратам, можно сделать вывод, что данная программа не может использоваться для назначения антибактериальной терапии в Перинатальном центре при ГКБ №24.

В соответствии с проведённым анализом и полученными результатами по распространённости и резистентности возбудителей мы приводим наши предложения по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых в перинатальном центре при ГКБ №24 (табл. 3).

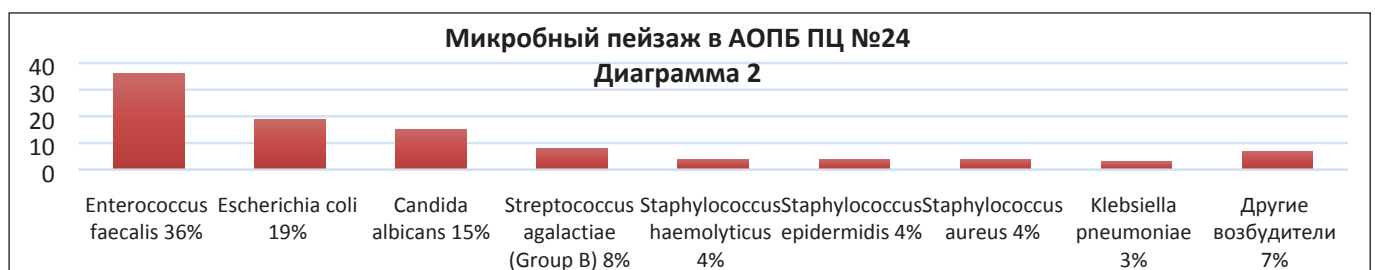


Таблица 2

Стартовые антибактериальные препараты для отделений перинатального центра при ГКБ №24, ОРИТН 1

	Чувствительность	Предложение при аллергии на пенициллины	
1. <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Ванкомицин, Линезолид		
2. <i>Escherichia coli</i>	Амоксициллин/клавуланат, Тикарциллин/клавуланат	Гентамицин, Амикацин, Меропенем, Имипенем	
3. <i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин, Пенициллин, Амоксициллин	Ванкомицин	90 % чувствительны к пенициллинам
4. <i>Candida albicans</i>	Клотримазол, нистатин в формах для местного применения.		
5. <i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B)	Ампициллин, Пенициллин, Амоксициллин	Цефалоспорины 3, Меропенем	
6. <i>Staphylococcus aureus</i>	Ампициллин/сульбактам, Амоксициллин/клавуланат	Гентамицин, Ванкомицин	
7. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Амикацин, Гентамицин, Имепенем		Если высеивается назнача- ем наиболее мощный и безопасный препарат

Таблица 3

Рекомендации по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых

	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Стартовая терапия	Ампициллин/сульбактам или Амоксициллин + Аминогликозиды (Гентамицин)	Карбапенемы (Имепенем) + Аминогликозиды (ТЛМ)
При выявлении в посеве коагула- зоотрицательных стафилококков (вероятность 60 %)	Ванкомицин, Линезолид (ТЛМ)	

Проведённая работа подтвердила, что локальные данные по этиологии возбудителей совпадают с данными, полученными в общероссийской популяции, однако наблюдается более высокая резистентность возбудителей, что требует более ранней оценки микробиологической чувствительности и как можно более раннего пересмотра антибактериальной терапии в сторону ванкомицина и линезолида. Мы рекомендуем проводить стартовую терапию ампициллином или амоксициллином в комбинации с гентамицином (аминогликозидом 2-го поколения, воздействуя, таким образом, преимущественно на грамотрицательную флору), альтернативными препаратами являются карбапенемы в комбинации с гентамицином. Рекомендуется как можно скорее провести микробиологическое исследование чувствительности возбудителей и проводить терапевтический лекарственный мониторинг, определять содержание лекарственных препаратов в крови у новорождённых. При выявлении в посеве коагулазоотрицательных стафилококков, вероятность чего составляет 60 %, назначать ванкомицин, линезолид, к которым данные возбудители проявляют чувствительность. Дозировать препараты необходимо в зависимости от веса и постконцептуального возраста недоношенного новорождённого.

Исходы исследования

С учётом распространённости возбудителей в отделениях и его чувствительности к препаратам сделаны выводы по рекомендуемой терапии инфекций и составлены клинический протокол ведения преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности и рекомендации по лечению раннего неонатального сепсиса у новорождённых в перинатальном центре при ГКБ №24.

Выводы и обсуждения

Несмотря на согласованные международные усилия, неонатальные инфекции по-прежнему являются основной причиной смертности у новорождённых в возрасте до 28 дней. Основными трудностями при применении препаратов у недоношенных детей являются изменённая фармакокинетика, обусловленная незрелостью многих органов и систем организма, ограниченными данными клинических исследований у этой категории пациентов, в связи с уязвимостью данной группы. Основной целью оценки чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам является прогнозирование

их эффективности при лечении инфекций у конкретных пациентов. Постоянный мониторинг чувствительности микроорганизмов к лекарственным препаратам в отделениях поможет следить за изменением картины резистентности. Быстрые результаты микробиологического исследования отдельного пациента для определения основного возбудителя и выявления его резистентности позволяют быстрее назначить наиболее эффективный лекарственный препарат. Для таких сложных пациентов, как недоношенные новорожденные и беременные женщины с риском недоношенности, необходим индивидуальный подход в определении рациональной терапии. По данным отечественных и зарубежных исследований ведущая роль среди возбудителей раннего сепсиса новорожденных принадлежит *Streptococcus agalactiae* (Group B) и *Escherichia coli*. Возбудителями также могут быть и коагулазоотрицательные стафилококки, *Listeria*, *Haemophilus influenzae*. Так, например, основными возбудителями раннего неонатального сепсиса в США являются среди доношенных детей: *Streptococcus agalactiae* (Group B) — 46 %, среди недоношенных: *Escherichia coli* — 49 % [6]. Приведенные данные значительно отличаются от полученных нами результатов исследования распространенности и чувствительности возбудителей. Таким образом,

при назначении терапии новорожденным и беременным необходимо учитывать локальные особенности микробного пейзажа, описанные в данной статье.

Для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо определять не только резистентность возбудителя и его распространенность, но и концентрацию лекарственного препарата в организме пациента для преодоления минимальной ингибирующей концентрации и предотвращения возникновения токсических эффектов, а также учитывать взаимодействие при назначении нескольких препаратов. В данном случае терапевтический лекарственный мониторинг может быть полезен для ещё большей индивидуализации доз, применяемых у тяжёлых пациентов, к которым в том числе относятся и недоношенные новорожденные.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов. Участие авторов. Зырянов С.К. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Казанова А.М. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казанова Александра Михайловна
Автор, ответственный за переписку

e-mail: Sandra0551@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-2324-0069
SPIN-код: 6277-6484

аспирантка кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Ивжиц Марина Александровна

ORCID ID: 0000-0002-0331-4916
SPIN-код: 5425-5380

заведующая отделом клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» Москвы. Ассистент кафедры клинической и общей фармакологии РУДН, Москва

Круглов Александр Николаевич

ORCID ID: 0000-0001-6849-0008

к. б. н., с. н. с., зав. лабораторией клинической микробиологии ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», Москва

Kazanova Aleksandra
Corresponding author

e-mail: Sandra0551@rambler.ru
ORCID ID: 0000-0003-2324-0069
SPIN code: 6277-6484

PHD Student of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867
SPIN code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

Ivzhits Marina

ORCID ID: 0000-0002-0331-4916
SPIN code: 5425-5380

Head of the Department of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacologist, State Budgetary Health Institution «City Clinical Hospital №24 DZM» Moscow. Assistant at the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN, Moscow

Kruglov Alexander

ORCID ID: 0000-0001-6849-0008

Ph.D., Head of the Laboratory of Clinical Microbiology «City Clinical Hospital №24 DZM», Moscow

Куцая Кристина Олеговна

ORCID ID: 0000-0001-5725-4157

SPIN-код: 3683-7939

аспирант кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Ченкуров Михаил Станиславович

ORCID ID: 0000-0002-8739-2363

SPIN-код: 5420-4938

аспирант кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Kutsaia Kristina

ORCID ID: 0000-0001-5725-4157

SPIN code: 3683-7939

PHD Student of Department of General and Clinical Pharmacology RUDN, Moscow

Chenkurov Mikhail

ORCID ID: 0000-0002-8739-2363

SPIN code: 5420-4938

PHD Student of Department of General and Clinical Pharmacology RUDN, Moscow

Литература / References

1. Bernard Kan, Hamid Razzaghian and Pascal M. Lavoie. An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis. *Trends Mol Med.* 2016 April; 22(4):290—302.

2. George L Mendz, Nadeem O Kaakoush and Julie A. Quinlivan. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Cellular and infection microbiology.* Published online 2013 Oct 16.

3. Girardi A, Raschi E, Galletti S, et al. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection. *Drug Saf* (2015) 38:535—551.

4. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* HYPERLINK «https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24396135». 2014 Jan; 27(1):21—47.

5. Gil Klinger, Itzhak Levy, Lea Sirota, et al. *Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. American journal of obstetrics gynecology.* July 2009 Volume 201, Issue 1, Pages 38.e1—38.

6. Ann L Anderson-Berry, MD, PhD et al. 2015 Dec. Neonatal Sepsis.

7. *Практическое руководство по неонатологии /* Под ред. Г.В. Яцык. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008.

[*Prakticheskoe rukovodstvo po neonatologii.* Ed by. GV YAtsyk. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2008. (In Russ).]

8. Володин Н.Н. (ред.) *Неонатология. Национальное руководство.* ГЭОТАР — Медиа; 2008. С.749. [Volodin NN. (red.) *Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo.* GEHOTAR — Media; 2008. (In Russ).]

9. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., и др. «Септические осложнения в акушерстве» — Клинические рекомендации (протокол лечения). 2017. [Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, et al. «Septicheskie oslozhneniya v akusherstve» — Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). (In Russ).]

10. Яцык Г.В., Бомбардинова Е.П. Сепсис новорожденных. Современные проблемы диагностики и лечения // *Практика педиатра.* — февраль 2009. — С.6—9. [YAtsyk GV, Bombardirova EP. Sepsis novorozhdennykh. Sovremennyye problemy diagnostiki i lecheniya // *Praktika peditra.* fevral' 2009:6—9. (In Russ).]

11. Голубцова Ю.М., Дегтярев Д.Н. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* — 2014. — №2. — С.15—25. [Golubtsova YU.M., Degtyarev D.N. Modern approaches to preventing, diagnosing, and treating early-onset neonatal sepsis. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2014;2:15—25. (In Russ).]

Приложение 1. Резистентность возбудителей

Рис. 1. Enterococcus faecalis. Природная резистентность к эритромицину.

Взрослые	S %	R %
Пенициллин	91,07	8,93
Ампициллин	90,48	9,52
Амп/сульбактам	66,7	33,3
Эритромицин	16,8	83,2
Линезолид	100	
Ванкомицин	96,95	3,05
Левифлоксацин	88,96	11,04

Новорожденные	S %	R %
Тетрациклин		100
Левифлоксацин	75	25
Ванкомицин	100	
Линезолид	100	
Ампициллин	100	
Пенициллин	100	
Эритромицин	6,3	93,7

Рис. 2. Candida albicans

Взрослые	S %	R %
Нистатин	94,25	5,75
Кетоконазол	81,25	18,75
Итраконазол	4,55	95,45
Клотримазол	89,53	10,47
Флюконазол	55,56	44,44
Амфотерицин	94,12	5,88

Новорожденные	S %	R %
Нистатин	86	14
Кетоконазол	85	15
Итраконазол	28,5	71,5
Клотримазол	85,7	14,3
Флюконазол	27	43
Амфотерицин	85,7	14,3

Рис. 3. *Escherichia coli*

Взрослые	S %	R %
Ампициллин	23,54	76,46
Амоксициллин/клавуланат	73,26	26,74
Ампициллин / сульбактам	35,92	64,08
Цефазолин	28,34	71,66
Цефтриаксон		100
Цефтазидим	42,74	57,26
Цефепим	42,31	57,69
Гентамицин	77,48	22,52
Амикацин	84,37	15,63
Тикарациллин / клавуланат	88,1	11,9
Ципрофлоксацин	71,43	28,57
Левифлоксацин	76,25	23,75

Новорожденные	S %	R %
Ампициллин	5	95
Амоксициллин/клавуланат	91,3	8,7
Ампициллин / сульбактам		100
Цефазолин	15	85
Цефтриаксон		100
Цефтазидим	15,3	84,7
Цефепим	14,1	85,9
Гентамицин	89,4	10,6
Амикацин	95,5	4,5
Тикарациллин / клавуланат	80	20
Ципрофлоксацин	39,53	60,47
Левифлоксацин	40,7	59,3
Меропенем, имипенем	100	

Рис. 4. *Streptococcus agalactiae* (Group B)

Взрослые	S %	R %
Пенициллин	100	
Ампициллин	100	
Цефтриаксон/Сульбактам	100	
Линезолид	100	
Ванкомицин	100	
Левифлоксацин	97,56	2,44
Офлоксацин	100	
Хлорамфеникол		100
Тетрациклин		100
Эритромицин		100
Клиндамицин		100

Новорожденные	S %	R %
Пенициллин	100	
Ампициллин	100	
Цефтриаксон	100	
Линезолид	100	
Ванкомицин	100	
Левифлоксацин	100	
Меропенем	100	
Хлорамфеникол	67	33
Тетрациклин		100
Эритромицин	67	33
Клиндамицин	50	50

Рис. 5. *Staphylococcus haemolyticus*

Взрослые	S %	R %
Ампициллин		100
Амоксициллин/клавулановая	4,48	95,52
Цефотаксим	12,5	87,5
Цефтриаксон	4,48	95,52
Оксациллин	4,48	95,52
Меропенем	4,3	95,7
Линезолид	100	
Ванкомицин	99,72	0,28

Новорожденные	S %	R %
Ампициллин		100
Амоксициллин/клавулановая		100
Цефотаксим		100
Цефтриаксон		100
Оксациллин		100
Меропенем		100
Линезолид	100	
Ванкомицин	100	
Ципрофлоксацин		100
Гентамицин		98
Эритромицин		100

Рис. 6. *Staphylococcus epidermidis*

Взрослые	S %	R %
Левифлоксацин		100
Тетрациклин	57,2	42,8
Гентамицин	55,6	44,4
Цефтриаксон	16,7	83,3
Ампициллин/сульбак	16,7	83,3
Меропенем	16,7	83,3
Ванкомицин	100	
Линезолид	100	
Эритромицин	22,2	77,8
Оксациллин	16,7	83,3
Ампициллин		100
Ципрофлоксацин	50	50
Клиндамицин	88,9	11,1

Новорожденные	S %	R %
Левифлоксацин		100
Тетрациклин	60	40
Гентамицин	19	81
Цефтриаксон		100
Ампициллин/сульбак		100
Меропенем		100
Ванкомицин	100	
Линезолид	100	
Эритромицин	13,5	86,5
Оксациллин		100
Ампициллин	4,8	95,2
Ципрофлоксацин	100	
Клиндамицин	89	11

Рис. 7. *Staphylococcus aureus*

Взрослые	S %	R %
Амоксициллин/клавуланат	76,71	23,29
Ампициллин/сульбактам	76,06	23,94
Цефтриаксон	76,06	23,94
Цефтазидим	100	
Эритромицин	73,97	26,03
Азитромицин	100	
Гентамицин	88,89	11,11
Линезолид	100	
Ванкомицин	97,33	2,67

Новорожденные	S %	R %
Амоксициллин/клавуланат	67	33
Ампициллин/сульбактам	67	33
Цефтриаксон	67	33
Цефтазидим		
Эритромицин	67	33
Азитромицин		
Гентамицин	83,3	16,7
Линезолид	100	
Ванкомицин	100	

Рис. 8. *Klebsiella pneumonia*

Взрослые	S %	R %
Ампициллин		100
Амоксициллин/Клавуланат	4,24	95,76
Ампициллин/Сульбактам	2,35	97,65
Цефтриаксон		100
Цефепим	3,66	96,34
Тобрамицин	5,15	94,85
Амикацин	36,05	63,95
Ципрофлоксацин	4,39	95,61
Меропенем	1,44	98,56
Тетрациклин	78,68	21,32
Тигециклин	96,43	3,57
Гентамицин	16,75	83,25

Новорожденные	S %	R %
Ампициллин		100
Амоксициллин/Клавуланат	67	33
Ампициллин/Сульбактам	34	66
Цефтриаксон	34	66
Цефепим	67	33
Тобрамицин		
Амикацин	83	17
Ципрофлоксацин	67	33
Меропенем	34	66
Тетрациклин	84	16
Тигециклин	83	17
Гентамицин	100	
Имипенем	100	