



*Запорізький державний медичний
університет
Кафедра дитячих хвороб ФПО*

***Раціональна антибактеріальна
терапія при пневмоніях у дітей.
Етіологічні чинники.***

**Цикл тематичного удосконалення лікарів-
педіатрів «Актуальні питання педіатрії»**

2016р.



Актуальність

- У структурі захворюваності гострі пневмонії займають одне з провідних місць, їх поширеність становить 6-17 %. Серед усіх госпіталізованих з приводу ГРВІ дітей 1-го року життя на гостру пневмонію припадає 29-30 % випадків. Запалення легень може виникати як самостійно, так і як ускладнення інших захворювань. У зв'язку з анатомо-фізіологічними особливостями дихальної системи, особливістю реактивності дітей у перебігу пневмонії можливе виникнення токсичних і септичних ускладнень.



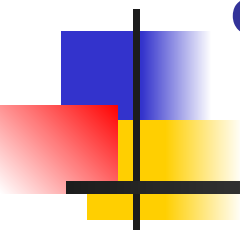
Загальна мета:

- удосконалити знання і вміння лікарів-курсантів з питань діагностики, лікування пневмонії у дітей.



Конкретні цілі. Уміти:

- Оволодіти методикою діагностики гострої пневмонії в дітей різного віку; вмінням проводити диференціальну діагностику з іншими гострими захворюваннями дихальної системи; призначати лікування з урахуванням особливостей перебігу, етіологічного чинника гострої пневмонії в конкретної дитини.



Особенности диагностики и антибиотикотерапии пневмонии у детей

Профессор Л.Н.Боярская

Цикл тематического усовершенствования
«Актуальные вопросы педиатрии»
Запорожье – 2012



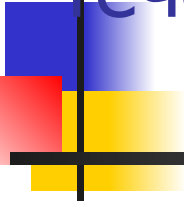
Пневмония-

Группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых очаговых инфекционно-воспалительных заболеваний легких с преимущественным вовлечением в патологический процесс респираторных отделов и **обязательным наличием внутриальвеолярной воспалительной экссудации**

Анатомо-физиологические особенности детского организма, предрасполагающие к развитию пневмоний

- Трахея и крупные бронхи короткие и широкие - легко проникает инфекция
- Мелкие бронхи и бронхиолы узкие и содержат мало мышечной соединительной ткани - они легко спадаются и обтурируются
- Неадекватное дренирование отдельных сегментов, обусловленное особенностями ветвления бронхов - частое вовлечение в патологический процесс I,II,IX,X,VI сегментов обоих легких и IV,V сегментов левого легкого
- Недостаток эластических элементов и сурфактанта – ригидность (жесткость) легких, склонность к развитию ателектазов и эмфиземы
- Недостаточный мукоцилиарный клиренс – затруднение удаления инородных частиц
- Недостаточный синтез интерферонов и иммуноглобулинов (Ig A) – неполноценность иммунного ответа
- Легочная паренхима полнокровна, хорошо васкуляризована, богата интерстицием, при рождении находится в сжатом состоянии

Практически у каждого ребенка **раннего возраста**, заболевшего пневмонией, имеется не один, а несколько факторов, повышающих риск неблагоприятного течения заболевания:



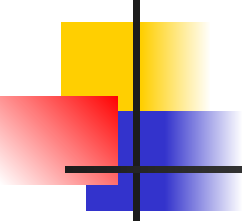
- Возрастные или индивидуальные особенности созревания иммунной системы
- Отклонения в преморбидном фоне

Преморбидные факторы, предрасполагающие к развитию пневмоний

- Недоношенность
- Тяжелая перинатальная патология: внутриутробная гипоксия, асфиксия, родовая травма
- Синдром рвот и срыгиваний
- Искусственное вскармливание
- Аномалии конституции
- Рахит
- Анемия
- Гипотрофия
- Врожденные пороки сердца
- Муковисцидоз
- Пороки развития легких
- Хирургические вмешательства
- Наследственные иммунодефициты
- Гиповитаминозы
- Хронические очаги инфекции ЛОР-органах
- Курение

Этиология пневмоний

1. **Streptococcus pneumoniae (60 – 80 % случаев «домашних» пневмоний)**
 2. **Haemophilus influenzae**
 3. **У детей первых месяцев жизни – стафилококки, грамотрицательная флора**
 4. **Mycoplasma pneumoniae, Chlamidia psitaci, Clamidia pneumoniae (10 – 12 %)**
- **Тяжелые пневмонии обусловлены смешанной флорой: бактериально-бактериальной, бактериально-вирусной, вирусно-микоплазменной**
 - **Пневноцистные пневмонии наблюдаются только у лиц с нарушением клеточного иммунитета (глубокая недоношенность, комбинированный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия)**
 - **Вирусная пневмония – редкое заболевание. Возникает при гриппе (геморрагическая пневмония), возможна при бронхиолите, аденовирусной и РС-вирусной этиологии.**



Микроорганизмы, выделенные из мокроты, по отношению к органам дыхания делят на:

- патогенные
- условно-патогенные
- непатогенные



Патогенные

- **Это микроорганизмы, имеющие комплементарные рецепторы к рецепторам поверхности клеток респираторного тракта. Это дает возможность адгезии микроорганизмов к слизистой дыхательных путей с последующим размножением микроорганизмов.**
- **К ним относятся пневмококк, гемофильная палочка, легионеллы, микоплазмы, риккетсии, микобактерия туберкулеза и др.**



Условно-патогенные

- Это те микроорганизмы, которые не имеют рецепторов и не фиксируются на эпителии дыхательных путей. Защитные механизмы бронхов и легких быстро и легко их элиминируют. И только нарушение защитных механизмов приводит к их агрессии (после ОРВИ, переохлаждения, снижение иммунитета и др.)
- К ним относят золотистый стафилококк, гемолитический стрептококк, синегнойную палочку, клебсиеллу, энтеробактерии



Непатогенные

- Это микроорганизмы, которые могут вызывать воспаление лишь в случаях крайней степени нарушения иммунитета.
- К ним относятся аэробные и анаэробные сапрофиты, контаминированные в верхних дыхательных путях

Возбудители пневмоний у детей в зависимости от условий инфицирования

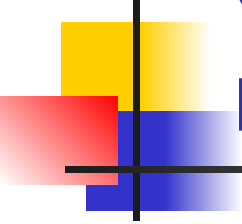
Внебольничная	Внутрибольничная	Перинатальная	При иммунодефицитах
<ul style="list-style-type: none"> • Пневмококк • Палочка инфлюэнцы • Стафилококк • Стрептококк • Микоплазма • Хламидия пневмонии • Легионелла 	<ul style="list-style-type: none"> • Стафилококк • Кишечная палочка • Палочка инфлюэнцы • Бронхамелла • Протей • Псевдомонас • Серрации • Микоплазма • Энтеробактер • Клебсиеллы • Анаэробы 	<ul style="list-style-type: none"> • Хламидия трихомонас • Пневноцисты • Уреаплазма • Цитомегаловирус • Бронхамелла • Стрептококк • Бактероиды • Листерии 	<ul style="list-style-type: none"> • Все бактерии и кокки • Пневноцисты • Цитомегаловирус • Микобактерии • Грибы



Особенности пневмоний, вызванных пневмококком

Ферменты агрессии пневмококка: нейроаминидаза, гиалуронидаза, гемолизин, протеаза против Ig A, протеин M. Они позволяют преодолеть механизмы защиты неповрежденной слизистой оболочки бронхиального дерева и прикрепиться (через протеин M) к фибробластам, на поверхности которых пневмококк активно размножается.

- У детей раннего возраста пневмококковые пневмонии чаще протекают по типу очаговых, у школьников – крупозных.
- Пневмонии, вызванные разными серологическими штаммами пневмококка имеют различное течение. Наиболее патогенный штамм № 3.



Особенности пневмоний, вызванных стрептококком

- Трахеит, некротический бронхит
- Регионарный лимфаденит, лимфангиит
- Очаговая, очагово-сливная пневмония
- Склонность к затяжному течению, гнойным осложнениям, поражениям плевры, абсцессам
- Отиты, лимфадениты, метастатическое поражение костей
- Частота бактериемии до 10 %
- Начало постепенное или острое
- Выражена интоксикация, лихорадка
- Физикальные данные от минимальных до мелкопузырчатых хрипов
- Выздоровление медленное – 1-2 месяца



Особенности пневмоний, вызванных стафилококком

Факторы патогенности стафилококка: летальный токсин, лейкоцидин, гематотоксин, некротоксин, гиалуронидаза

- Начало после респираторной инфекции
- Острое начало, озноб, лихорадка, ДН
- 70 % больных – дети младшего возраста
- Часто предшествуют малые стафилококковые инфекции (пиодермии, отиты, конъюнктивиты и пр.)
- Односторонний процесс – чаще справа, может быть двусторонним
- Яркая перкуторная и аускультативная картина
- Быстро прогрессирует
- Легочные и внелегочные осложнения
- Воспалительная кровь
- Бактериемия 20 – 50 % случаев
- Прогноз серьёзный



Особенности пневмоний, вызванных гемофильной палочкой

- Половина здоровых детей является носителями гемофильной палочки
- Допускается, что она не может самостоятельно поражать интактную паренхиму легких
- Чаще всего пневмонии вызываются гемофильной палочкой в ассоциации с пневмококком или вирусом
- Этиологическая роль гемофильной палочки, как возбудителя пневмонии вырастает при приобретенных или врожденных нарушениях иммунитета, у детей с возрастными кризовыми состояниями иммунитета.
- Постепенное начало
- Процесс чаще двусторонний
- Возможна деструкция межальвеолярных перегородок, фибробластическая пролиферация
- Кашель чаще без мокроты
- Высокая лихорадка
- Как правило, пневмонии сопутствует эпиглоттит, ларинготрахеит
- Лейкоцитоз, умеренно повышена СОЭ



Особенности пневмоний, вызванных хламидиями

Chlamidia trachomatis

Источник – родовые пути матери

- Конъюнктивит, пневмония начинается между 3 – 19 неделями жизни
- Упорный кашель, повышение температуры без интоксикации, эозинофилия
- Значительные инфильтративные изменения на рентгенограмме



Chlamidia pneumoniae

Часто фарингит, лихорадка, увеличение шейных лимфоузлов

- Через неделю хрипы в легких и укорочение звука
- Интерстициальные очаги инфильтрации при рентгенобследовании
- Состояние не тяжелое
- Кровь не воспалительная



Chlamidia psittaci (орнитоз)

Источник – птицы (голуби)

- Лихорадка, ангина, фотофобия, резкая головная боль, боль в мышцах, брадикардия, гипотония
- Через 1-3 дня поражение органов дыхания: кашель (сухой, затем влажный), одышка, боль в боку характерны гнойные осложнения
- Физикальные данные выражены (укорочение, мелкопузырчатые хрипы), иногда шум трения плевры
- Не характерны гнойные осложнения
- По клинике похоже на грипп, но течение длительное (2 дня лихорадка, новые волны, астения до 2-3 месяцев)
- Ускорение СОЭ, лейкопения, лимфоцитоз



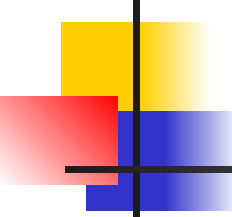
Особенности пневмоний, вызванных листериями

- Путь заражения – алиментарный (салаты, молоко, сыры).
- Интранатальное заражение заканчивается генерализованным листериозом – мертворождение.
- Инфицирование во время родов приводит к возникновению пневмоний, менингитов и проявляется в первые недели жизни. Страдает нервная система.
- Тяжелое течение пневмоний с сердечно-сосудистой недостаточностью, рвотой, диареей, абсцессы внутренних органов.



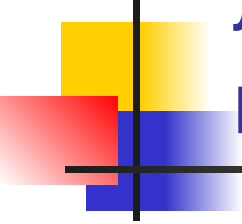
Особенности пневмоний, вызванных синегнойной палочкой

- Имеет 17 факторов вирулентности
- Некротические изменения в бронхах, легких, выраженная интоксикация, ДН, мокрота с гноем, мелкие очаги деструкции, в т.ч. и по ходу сосудов и бронхов с образованием подкожной эмфиземы
- Температура нормальная или субфебрильная
- СОЭ – норма, лейкопения, палочкоядерный сдвиг



Особенности пневмоний, вызванных микоплазмой (11–12%)

- Чаще школьники
- Начало постепенное
- Патогномичный признак – изнуряющий в течение 2 – 3 недель кашель с малым количеством мокроты
- Интоксикация и ДН отсутствуют
- На рентгенограмме в остром периоде доминируют небольшие тени
- Наклонность к затяжному течению
- Поражается интерстиций с дальнейшим развитием пневмосклероза
- У детей первых месяцев жизни протекает как бронхиолит с нейротоксикозом, анемией, желтухой, геморрагическим синдромом
- Анализ крови без существенных изменений



Особенности пневмоний, вызванных легионеллами (14-25 % от всех острых пневмоний)

- Лихорадка, озноб, неврологические нарушения (головная боль, миалгия, делирий)
- Кашель сухой, ДН, брадикардия
- Физикальные данные минимальны
- Рентгенологически – массивные инфильтративные тени
- Умеренный лейкоцитоз, лимфопения
- Гипонатриемия
- Лимфадениты
- Гематурия




Особенности пневмоний, вызванных пневмоцистами

- До 3-х лет 75 % детей инфицированы. Но болеют только очень ослабленные организмы: недоношенные, дети любого возраста, получающие лечение кортикостероидами, цитостатиками, дети с иммунодефицитами, СПИДом.
- Отличается большим количеством альвеолярного экссудата, выраженной инфильтрацией плазматическими клетками, лимфоцитами, гистиоцитами интерстициальной ткани легких.
- Это ведет к ДН 2 – 3 степени навязчивому кашлю с пенистой мокротой, одышке.
- Температура нормальная, токсикоз почти отсутствует. Перкуторный звук укорочен
- В межлопаточной области единичные хрипы
- На рентгенограмме – очаговые сливные тени («ватные легкие»), интерстициальные изменения
- Анемия, эозинофилия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ



Особенности пневмоний, вызванных клебсиеллой (палочка Фридлиндера)

- Сапрофит, контаминирован в органах дыхания и кишечнике (у 5% здоровых)
- Воспаление развивается при дефектах иммунитета, у новорожденных
- Часто является госпитальной инфекцией
- Острое начало, интоксикация, «ползучая» пневмония
- Массивная экссудация слизью, заполняющей альвеолы и мелкие бронхи, поэтому мало хрипов
- Обширные некротические и геморрагические изменения в легких, абсцессы, пиоторакс. Своеобразный запах от больного
- Чаще поражается верхняя правая доля
- Метастатические очаги, чаще в почках
- Летальность 10 – 15 %



Критерии диагностики острой бактериальной пневмонии

Анамнестические данные:

Госпитальная пневмония развивается через 48 часов после поступления ребенка в стационар или в течение 48 часов после выписки

Наличие симптомов бактериальной интоксикации:

Клинические:

- Лихорадка в течение 3 дней и более
- Ускорение пульса
- Бледность кожи, срыгивание

Лабораторные данные:

- Лейкоцитоз нейтрофильного характера
- Ускорение СОЭ



Критерии диагностики

Функциональные расстройства дыхания:

- Увеличение частоты дыхательных движений более, чем на 20 в мин. от возрастной нормы
- Участие дыхательной мускулатуры в акте дыхания
- Кашель или его эквиваленты
- Цианоз (периоральный, периорбитальный, потом возможно – диффузный)

Локальная пневмоническая симптоматика:


- Укорочение перкуторного звука
- Изменение дыхания над очагом поражения (ослабление, наличие хрипов)

Рентгенологическое подтверждение



Дыхательная недостаточность

-состояние организма, при котором либо легкие не обеспечивают нормального газового состава крови, либо последнее достигается за счет ненормальной работы аппарата внешнего дыхания, приводящей к снижению функциональных возможностей организма.



Клиническая характеристика дыхательной недостаточности при пневмонии

ДН I

Одышка при физической нагрузке, в покое, как правило отсутствует, без участия вспомогательной мускулатуры; непостоянный периоральный цианоз, усиливающийся при беспокойстве. АД в норме. Соотношение пульса к дыханию = 3,5 – 2,5 : 1, тахикардия. Газовый состав крови: $PO_2=8,76 - 10,0$ кПа; PCO_2 ниже 4,67 кПа.

ДН II

Одышка в покое, постоянная с участием вспомогательной мускулатуры, с втяжением уступчивых участков грудной клетки; акроцианоз постоянный. АД повышено. Тахикардия. Вялость, сонливость, адинамия. Соотношение пульса к дыханию = 2 – 1,5 : 1. $PO_2=7,33 - 8,53$ кПа; $PCO_2=4,67 - 5,87$ кПа.

ДН III

Одышка выраженная (частота более 150% от нормы). Брадипноэ и диспноэ. Генерализованный цианоз, бледность, мраморность. Сомнолентность, мышечная гипотония, судороги, кома. АД снижено. Соотношение пульса к дыханию варьирует. PO_2 ниже 5,33 кПа; PCO_2 более 9,87 кПа.



Общепринятая схема описания рентгенограммы грудной клетки:

- Качество снимка
- Установка больного ребенка
- Характер легочного рисунка (нормальный, усиленный, обедненный)
- Состояние легочной ткани (наличие затемнений, просветлений)
- Положение и контуры диафрагмы
- Состояние корней
- Состояние сердечно-сосудистой тени
- Состояние скелета (позвоночник, ребра, грудина)



Очаговая пневмония (30 – 40 % от всех пневмоний)

- Часто начинается с бронхов – бронхопневмония
- Чаще развивается на фоне или после перенесенной вирусной инфекции
- Кашель глубокий, влажный
- Интоксикационный синдром
- Дыхательная недостаточность разной степени
- При перкуссии легочный, иногда с коробочным оттенком звук и очаг (очаги) укороченного звука
- При аускультации стойкие локальные мелкопузырчатые хрипы и (или) крепитирующие, чаще односторонние
- При наличии бронхита (бронхопневмония) выслушиваются распространенные сухие и разнокалиберные хрипы



Очаговая пневмония

- На рентгенограмме признаки вирусной инфекции у детей раннего возраста (интерстициальное воспаление) в сочетании с очагами инфильтрации размером 0.5 – 1.5 см независимо от места расположения
- В раннем возрасте бронхопневмония носит вначале односторонний характер и очаги расположены в пределах одного сегмента. Чем моложе ребенок, тем чаще локализация в верхних сегментах
- При распространении процесса очаговые тени появляются в соседних сегментах и возможны на противоположной стороне
- У детей дошкольного и школьного возраста очаги воспаления чаще локализуются в нижних отделах легких. Изменения, вызванные предшествующей вирусной инфекцией у них мало выражены
- Реакция лимфатических узлов корней легких на рентгенограмме чаще не определяется



Очагово – сливная (3 – 6 % от всех пневмоний)

Клиническая характеристика

Поражаются несколько сегментов или целая доля
возможны очаги деструкции легочной ткани

Тяжелая интоксикация, массивность поражения,
частое вовлечение плевры делает клинику,
сходной с сегментарными и крупозной
пневмониями.

НО: начало на фоне ОРВИ, прогрессирующий
нисходящий характер, значительное вовлечение
bronхов позволяют поставить диагноз очагово-
сливной бронхопневмонии

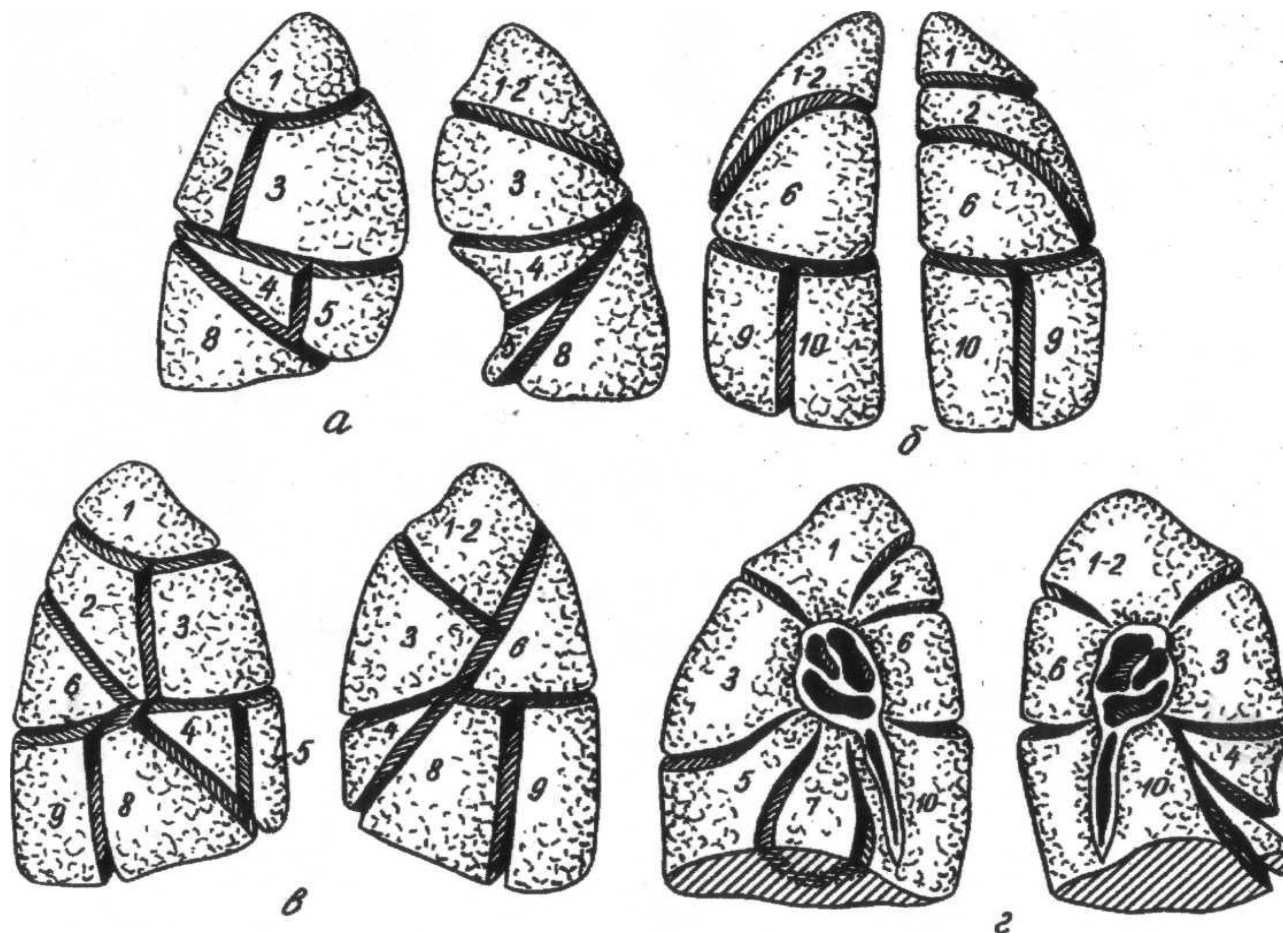


Очагово – сливная (3 – 6 % от всех пневмоний)

Рентгенологические особенности

- Инфильтративные тени не всегда гомогенны, различной величины
- Чаще процесс односторонний с поражением нижних отделов преимущественно правого легкого
- На стороне поражения реакция костальной и междолевой плевры
- Чаще отсутствует реакция лимфоузлов

Схема сегментарного строения легких





Сегментарные пневмонии (45 – 65 %)

Пневмонии, занимающие один или несколько сегментов. Характерно первичное поражение одного или нескольких сегментов.

Не характерны влажные хрипы или их мало и быстро проходят.

Описано **3 варианта течения:**

- Благоприятное течение, почти бессимптомное.
- Течение, аналогичное крупозной пневмонии с внезапным началом, лихорадкой и циклическим течением. Боли в животе и грудной клетке.
- Клиника похожа на очаговую пневмонию, но при аускультации ослабленное или жесткое дыхание, отсутствие хрипов. Перкуссия не четкая. Частые плевральные поражения, ателектазы. Высока склонность к образованию абсцессов, деструкции, затяжному течению.



Сегментарные пневмонии (45 – 65 %)

Рентгенологические особенности

- Более частая локализация в 1,3 сегментах правой, 8,9,10 сегментах обеих долей, в язычковом сегменте.
- Чаще процесс односторонний
- Определяется тень лимфоузлов на стороне поражения (в боковой проекции четче)
- Имеет место реакция костальной и междолевой плевры
- Завершается за 10-12 суток
- Наиболее частые осложнения – ателектазы (чаще пластинчатые и субсегментарные), плеврит (плащевидный, экссудативный), деструкция.



Интерстициальная пневмония (1 % от всех пневмоний)

- острое воспаление интерстиция и в меньшей степени бронхоальвеолярного аппарата легких.
- Характерна бледность
- Коклюшеподобный кашель
- Коробочный оттенок звука
- Жесткое дыхание, непостоянные сухие и реже разнокалиберные хрипы
- Выражена дыхательная недостаточность
- Вобудитель не определяется традиционными методами
- Возбудители чаще: грибки, пневмоцисты, хламидии, микоплазмы, риккетсии, легионеллы
- Чаще неэффективны В-лактамы антибиотики и аминогликозиды



Крупозная пневмония

Классический пример внегоспитальной пневмонии.

Представляет собой долевое или сегментарное поражение легких с вовлечением плевры (плевропневмония).


Рентгенологически отличить от сегментарной трудно.

Ведущим в дифдиагностике является клиника.

- Острое начало
- Циклическое течение
- Высокая лихорадка, румянец на стороне поражения.
- Ржавая мокрота, герпес на губах и крыльях носа
- Кризовой конец
- Нет склонности к деструкции
- Локализована чаще в нижней доле
- Боль в грудной клетке, плеврит
- «Аппендикулярная» форма пневмонии (редко) с характерной позой на больном боку
- Менингеальная форма пневмонии (локализация в верхней доле, n.vagi)

Рабочая классификация пневмоний у детей

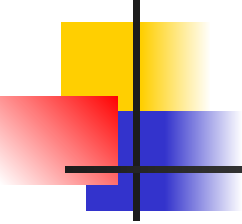
Морфологическая форма	Условия инфицирования	Течение	Осложнения	
			Легочные	Внелегочные
<ul style="list-style-type: none"> • Очаговая • Сегментарная • Очагово-сливная • Крупозная • Интерстициальная 	<ul style="list-style-type: none"> • Внебольничная • Внутрибольничная • При перинатальном инфицировании • У больных с иммунодефицитом • Ассоциированные с ИВЛ 	<ul style="list-style-type: none"> • Острая (до 6 недель) • Затяжная (свыше 6 недель до 8 месяцев) 	<ul style="list-style-type: none"> • Синпневмонический плеврит • Метапневмонический плеврит • Легочная деструкция • Абсцесс легкого • Пневмоторакс • Пиопневмоторакс 	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекционно-токсический шок • ДВС-синдром • Сердечно-сосудистая недостаточность • Респираторный дистресс-синдром взрослого типа



Большинство инфекций ,в т.ч. и пневмонии лечат, основываясь на клинической картине без полной идентификации возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. Но устойчивость значительно меняется от одной популяции к другой. Поэтому там, где это возможно, её следует определять. На выбор антибиотика влияют:

- Чувствительность флоры
- Доступность и переносимость препарата
- Стоимость полного курса лечения

Следует запомнить: нет единственного, самого лучшего препарата выбора. Диапазон антибактериальных средств широк, но большую часть инфекций можно вылечить с помощью хорошо известных препаратов.



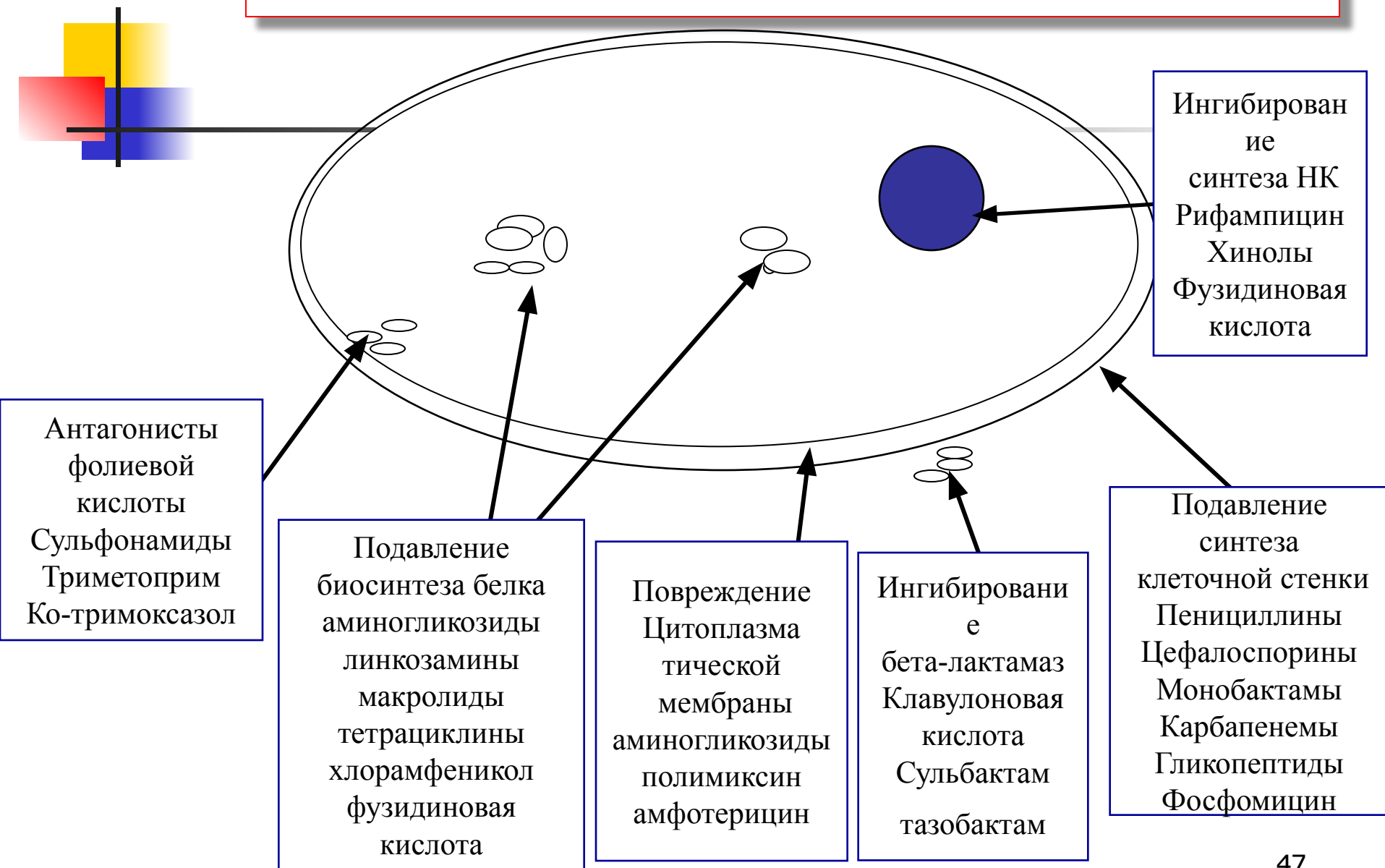
При определении рациональной антибактериальной терапии следует ориентироваться на особенности чувствительности возбудителя к различным антибиотикам



Классификация антибиотиков (по химическому строению)

- Бета-лактамы
- Аминогликозиды
- Хлорамфеникол
- Тетрациклины
- Макролиды
- Азалиды
- Фузидин
- Ансамacroлиды
(линкомицин)
- Полимиксины
- Полиены

Механизм действия антибиотиков на микробную клетку



Особенности окраски микробов по Грамму

Грам+

Кокки:

- Стрептококки группы В, С, F, G
- Энтерококк (стрептококк Д)
- Стафилококк

Бактерии:

- Клостридия
- Листерия

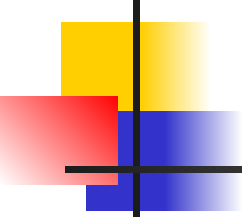
Грам-

Кокки:

- Моракселла
- Ацинетобактер

Бактерии:

- Клебсиелла пневмонии
- Гемофильная палочка
- Энтеробактер (Cloace)
- Протей
- Серрация
- Синегнойная палочка
- Эшерихия коли

- 
- **Антибиотики делятся на препараты эффективные в отношении грамположительной и в отношении грамотрицательной флоры, а также действующие бактериостатически и бактерицидно .**



β-лактамыные антибиотики

Группа антибиотиков, в структуре которых содержится β-лактаманное кольцо, с которым связана общность механизма воздействия на бактериальную клетку, а именно нарушение синтеза микробной стенки:

- Пенициллины
- Ингибиторы бета-лактамаз
- Цефалоспорины
- Карбапенемы
- Монобактамы
- Оксазолидоны



Пенициллины

Природные

Образуются в процессе роста грибов

Полусинтетические

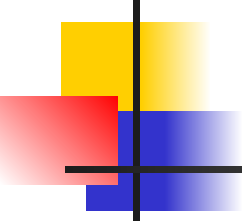
- Получены путем модификации природных
- Потенцированные (полусинтетический аминопенициллин + ингибитор β -лактамазы)

Пенициллины

<u>Генерация</u>	<u>Представители</u>
1 поколение (естественные).	Бензилпенициллин и его соли и эфиры (натриевая, калиевая , новокаиновая, бициллин 1,3,5, феноксиметилпенициллин)
2 поколение (пенициллиназоустойчивые, антистафилококковые)	Диклоксациллин, метициллин, оксациллин, клоксациллин, флуклоксациллин
3 поколение (широкого спектра действия). Аминопенициллины.	Ампициллин, амоксициллин, бакампициллин, пивампициллин
4 поколение Карбоксипенициллины (антисинегнойные).	Карбенициллин, тикарциллин

Пенициллины

5 поколение. Уреидопенициллины.	Азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин
6 поколение. Амидинопенициллины.	Мециллинам, темоциллин.
Потенцированные ингибиторами бета- лактамаз (клавулоновой кислотой и сульбактамом, тазобактамом).	ампициллин + сульбактам = уназин и сулациллин Амоксициллин + клавулоновая кислота = аугментин, амоксиклав Тикарциллин + клавулоновая кислота = тиментин Пиперациллин + тазобактам = тазоцин



Преимущества антибиотиков пенициллинового ряда

- Низкий уровень токсичности
- **Высокий бактерицидный эффект!!!**
- Дешевизна

Полусинтетические пенициллины:

- Устойчивость к пенициллиназе
- Кислотоустойчивость (возможно применение внутрь)
- Широкий спектр действия



Цефалоспорины

Угнетают биосинтез клеточной мембраны, малотоксичные.

Спектр действия зависит от генерации и расширяется от первого до последнего поколения по отношению к грамотрицательным бактериям. При этом снижается активность по отношению к грампозитивным коккам.

Все цефалоспорины не активны по отношению к энтерококкам, метициллинрезистентным стафилококкам, листериям, атипичным микроорганизмам (легионелла, хламидия, микоплазма).

Имеют более низкую аллергогенность по сравнению с пенициллинами, перекрестная аллергия с пенициллинами не полная.

Цефалоспорины

<u>Генерация</u>	<u>Преставители</u>
1 поколение	<p>Парентеральные – цефазолин (рефлин, кефзол), цефалоридин (цепорин). Проникают через гематоэнцефалический барьер.</p> <p>Пероральные – цефалексин (лексин, споридекс, цефалекс), цефадроксил (дурацеф).</p>
2 поколение	<p>Парентеральные – цефуроксим (зинацеф) и др.</p> <p>Пероральные – цефаклор (верцеф), цефуроксим ацетил (зиннат) и др.</p>
3 поколение	<p>Цефотаксим (клафоран), цефтриаксон (лонгацеф, офрамакс, роцефин), цефтизоксим (эпоциллин) и др.</p> <p>Антисинегнойным эффектом обладают цефаперазон, цефтазидим (фортум), цефсуладин (уникален, действует только на синегнойную палочку) и др.</p>
4 поколение	<p>Цефепим, цефпиром.</p>

Пероральные цефалоспорины подразделяются на три поколения.

- Препараты I поколения (цефалексин (Лексин[®]), цефадроксил) обладают преимущественной активностью по отношению к грамположительной флоре, стабильны к стафилококковой пенициллиназе, гидролизуются многими β -лактамазами грамотрицательных бактерий.
- Препараты II поколения (цефуроксим аксетил (Цефутил[®]), цефаклор) характеризуются высокой активностью как по отношению к гамположительной, так и к грамотрицательной амбулаторной флоре. При продукции перечисленными микроорганизмами **β -лактамаз широкого спектра** они сохраняют чувствительность к цефуроксиму.
- Препараты III поколения (цефподоксима проксетил (Цефодокс[®]), цефиксим (Цефикс[®]), цефтибутен) - высоко активны в отношении грамотрицательных бактерий и стрептококков, менее активны в отношении стафилококков (кроме цефподоксима проксетила). Высоко устойчивы к β -лактамазам.



Монобактамы

- **Обладают мощным бактерицидным эффектом против грамнегативной флоры (в т.ч. синегнойной палочки, гемофильной палочки, менингококка).**
- **Представители: азтреонам, куроноам.**



Карбапенемы

- **Высокоустойчивые к действию бета-лактамаз, широчайший спектр действия, включая метициллинрезистентные стафилококки, энтерококки.**
- **Представители: имипенем/циластатин (тиенам), меропенем.**



ОКСАЗОЛИДОНЫ

- **ИНГИБИРУЮТ ПРОТЕОСИНТЕЗ НА РАННИХ ЭТАПАХ. СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ – ГРАМПОЗИТИВНЫЕ БАКТЕРИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНЫЕ СТАФИЛОКОККИ, ЭНТЕРОКОККИ, АНАЭРОБНЫЕ БАКТЕРИИ И КЛОСТРИДИИ.**
- **ПРЕДСТАВИТЕЛЬ - ЛИНЕЗОЛИД (ЗИВОКС). ПРЕПАРАТ РЕЗЕРВА. НЕТОКСИЧЕН (ВОЗМОЖНО ПРИМЕНЕНИЕ ДО 28 СУТОК)**



Гликопептиды

- **ИНГИБИРУЮТ СИНТЕЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ, ОБЛАДАЮТ УЗКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ ПО ОТНОШЕНИЮ К ГРАМПОЗИТИВНЫМ БАКТЕРИЯМ. ВЫСОКИЙ РИСК ГРИБКОВОЙ СУПЕРИНФЕКЦИИ.**
- **ПРЕДСТАВИТЕЛИ – ВАНКОМИЦИН, ТЕЙКОПЛАКИН.**
Не назначаются при дефектах фагоцитоза



Макролиды

- Ингибируют синтез белка в рибосомах бактериальной клетки, подавляют развитие грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов, но к ним резистентны энтеробактерии и палочка сине-зеленого гноя. Угнетают развитие внутриклеточных микроорганизмов, низкотоксичные.
- Нативные макролиды: эритромицин, олеандомицин, джозамицин, мидекамицин, рокситромицин, спиромицин.
- Полусинтетические: азитромицин, кларитромицин, мидекамицин ацетат.



NOTA BENE!!!

- **РОКСИТРОМИЦИН (РУЛИД), ОЛЕАНДОМИЦИН, МИДЕКАМИЦИН (МАКРОПЕН) МАЛОАКТИВНЫЕ ПО ОТНОШЕНИЮ К ГЕМОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКЕ.**
- **КЛАРИТРОМИЦИН НАИБОЛЕЕ АКТИВЕН К ХЛАМИДИИ ПНЕВМОНИИ**
- **СПИРАМИЦИН АКТИВЕН ПО ОТНОШЕНИЮ К ТОКСОПЛАЗМЕ.**
- **АЗИТРОМИЦИН СОХРАНЯЕТ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСВИЕ В ТЕЧЕНИИ 5 СУТОК ПОСЛЕ ОТМЕНЫ – ПОСТАНТИБИОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ.**
- **СУЩЕСТВУЮТ ДАННЫЕ О СПОСОБНОСТИ АЗИТРОМИЦИНА, КЛАРИТРОМИЦИНА, РОКСИТРОМИЦИНА СТИМУЛИРОВАТЬ ФАГОЦИТОЗ.**



АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **ВЫЗЫВАЮТ НЕОБРАТИМОЕ УГНЕТЕНИЕ ПРОТЕОСИНТЕЗА МИКРОБНОЙ КЛЕТКИ, А ТАКЖЕ НАРУШАЮТ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН. ОСНОВНОЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ – ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ, АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВЫЕ СТАФИЛОКОККИ.**
- **НЕЭФФЕКТИВНЫ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВ, СТРЕПТОКОККОВ, АНАЭРОБОВ. НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ КАК СТАРТОВЫЙ АНТИБИОТИК В СЛУЧАЕ «ДОМАШНИХ», ОСОБЕННО КРУПОЗНЫХ ПНЕВМОНИЙ.**
- **ОБЛАДАЮТ ПОСТАНТИБИОТИЧЕКИМ ЭФФЕКТОМ.**



АМИНОГЛИКОЗИДЫ

<u>ГЕНЕРАЦИИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ</u>	<u>ПРЕДСТАВИТЕЛИ</u>
1 ГЕНЕРАЦИЯ (У ДЕТЕЙ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ!!!)	СТРЕПТОМИЦИН, НЕОМИЦИН, КАНАМИЦИН, МОНОМИЦИН
2 ГЕНЕРАЦИЯ	ГЕНТАМИЦИН, СИЗОМИЦИН, ТОБРАМИЦИН
3 ГЕНЕРАЦИЯ	НЕТИЛМИЦИН, АМИКАЦИН



АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **ПРОЦЕСС СМЕНЫ ГЕНЕРАЦИЙ АМИНОГЛИКОЗИДОВ СОПРОВОЖДАЕТСЯ РАСШИРЕНИЕМ СПЕКТРА АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ, СНИЖЕНИЕМ ОТО- И НЕФРОТОКСИЧНОСТИ**
- **СТЕПЕНЬ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ В ПОРЯДКЕ УМЕНЬШЕНИЯ:**
 - **АМИКАЦИН**
 - **НЕТИЛМИЦИН**
 - **СИЗОМИЦИН**
 - **ГЕНТАМИЦИН**
 - **ТОБРАМИЦИН**



ЛИНКОЗАМИНЫ

- **ИНГИБИРУЮТ СИНТЕЗ БЕЛКА В РИБСОМАХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ, СТИМУЛИРУЮТ ФАГОЦИТОЗ.**
- **ДЕЙСТВУЮТ НА ГРАМПОЗИТИВНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, АНАЭРОБЫ, МАЛЯРИЙНЫЕ ПЛАЗМОДИИ, ТОКСОПЛАЗМЫ.**
- **НЕЭФФЕКТИВНЫ ПО ОТНОШЕНИЮ К ГЕМОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКЕ.**
- **СПОСОБНЫ НАКАПЛИВАТЬСЯ В КОСТНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ ТКАНЯХ.**
- **ПРЕДСТАВИТЕЛИ – ЛИНКОМИЦИН, КЛИНДАМИЦИН.**



ФТОРХИНОЛОНЫ

- **ИНГИБИРУЮТ ДНК-ГИДРАЗЫ, ПРЕКРАЩАЯ РЕПЛИКАЦИЮ ДНК И НЕГАТИВНО ВЛИЯЮТ НА ДРУГИЕ КЛЕТОЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ. СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ – ПОЧТИ ВСЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ МИКРОБЫ, РОСТ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА, ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ.**
- **МАЛОАКТИВНЫ В ОТНОШЕНИИ СТРЕПТОКОККОВ, ВКЛЮЧАЯ ПНЕВМОКОКК, ЭНТЕРОКОККОВ, АНАЭРОБОВ.**

ФТОРХИНОЛОНЫ

<u>ПОКОЛЕНИЕ</u>	<u>ПРЕДСТАВИТЕЛИ</u>
1 поколение - классические	Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин.
2 поколение – респираторные	Левифлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин, ломефлоксацин.
3 поколение – респираторные и анаэробные	Тровафлоксацин, клинфлоксацин, моксифлоксацин, геифлоксацин



ФТОРХИНОЛОНЫ

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
ФТОРХИНОЛОНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ДЕТЕЙ МОЖЕТ БЫТЬ ОДОБРЕНО
ТОЛЬКО КОНСИЛИУМОМ ВРАЧЕЙ
В СЛУЧАЕ ОТСУТСТВИЯ
АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ИЛИ
ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДРУГИХ
ПРЕПАРАТОВ**



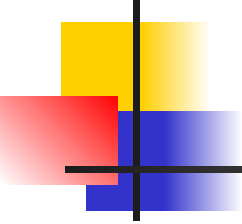
ТЕТРАЦИКЛИНЫ

- **СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ ШИРОКИЙ. УГНЕТАЮТ БЕЛКОВЫЙ СИНТЕЗ В КЛЕТКАХ БАКТЕРИЙ. *НАЗНАЧАЮТ ДЕТЯМ СТАРШЕ 8 ЛЕТ.***
- **ПРИРОДНЫЕ – ТЕТРАЦИКЛИН, ОКСИТЕТРАЦИКЛИН.**
- **ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ – МЕТАЦИКЛИН, ДОКСИЦИКЛИН, МОРФОЦИКЛИН, РОЛИТРОЦИКЛИН.**



АНТИБИОТИКИ ДРУГИХ ГРУПП

- **ХЛОРАМФЕНИКОЛ**
- **ФУЗИДИН**
- **РИФАМПИЦИН**
- **ФОСФОМИЦИН**



**СУЩЕСТВУЕТ 2 ПРИНЦИПА ВЫБОРА
АНТИБИОТИКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПНЕВМОНИИ:**



**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ
(ТОЧНЫЙ)**



**ЭМПИРИЧЕСКИЙ
(ПРИБЛИЗИТЕЛЬНЫЙ)**



ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

ЭТО НАЗНАЧЕНИЕ АНТИБИОТИКА ПРИ НАЛИЧИИ КЛИНИКИ, АНАМНЕЗА С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УСЛОВИЙ ИНФИЦИРОВАНИЯ, НО ДО ИДЕНТИФИКАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫЗВАВШИХ ПНЕВМОНИЮ. ТАКАЯ ТЕРАПИЯ ОСНОВЫВАЕТСЯ НА ПРЕДПОЛОЖЕНИИ ВОЗМОЖНОГО ПАТОГЕНА, И ИСПОЛЬЗУЕТСЯ КАК СТАРТОВАЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ (ДОМАШНИХ) ПНЕВМОНИЯХ.

Выбор антибиотика для лечения внебольничной пневмонии

Возраст больного, форма	Возможная этиология	Стартовый препарат	Замена при неэффективности
1-6 мес, фебрильная, с инфильтративной тенью	Стафилококк, стрептококк, грамотрицательная флора	Цефазолин, зиннат, амоксиклав, уназин, цефлораминогликозиды	Цефалоспорины 2-3 поколения, и/или амикин. Цефалоспорины 3 поколения, тиенам
1-6 месяцев, афебрильная, с диффузным процессом на рентгенограмме	Хламидии, пневмоцисты, уреоплазма	Макропен, рулид, суммамед	Метронидазол, бисептол, фторхинолоны

Выбор антибиотика для лечения внебольничной пневмонии

6 мес.-4 года, неосложненная, гомогенная тень на рентгенограмм е легких	Пневмококк, гемофильная палочка, стафилококк	Амоксиклав, зиннат, дурацеф, цеклор, макролиды, цефалоспорины первого поколения в\м	Аугментин, цефалоспорины 2-3 поколения, амикин
4-15 лет, неосложненная, гомогенная тень на рентгенограмм е легких	Пневмококк, гемофильная палочка	Внутри макролиды, цефалоспорины 1-2 поколения	Цефалоспорины 2-3 поколения, линкомицины



ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

**ПРЕДУСМАТРИВАЕТ НАЗНАЧЕНИЕ
АНТИБИОТИКА ПОСЛЕ
ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ
ВОЗБУДИТЕЛЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К
АНТИБИОТИКУ. ЭТО ВОЗМОЖНО
ЧАЩЕ В СЛУЧАЯХ СУПЕРИНФЕКЦИИ.**

Выбор препарата для терапии "госпитальной пневмонии"

<p>Не было, или ампициллин, макролиды, линкомицин</p>	<p>Цефалоспорин 2 генерации, ко-амоксциллин, цефазолин и аминогликозиды, макролид (если не применяли ранее).</p>
<p>Оксациллин, цефалоспорины 1 генерации</p>	<p>Ванкомицин и неантисинегнойный препарат из цефалоспоринов 3 генерации при грамположительной инфекции. Цефалоспорин 2 генерации и аминогликозиды, ко-амоксциллин и аминогликозиды при грамотрицательной флоре.</p>

Выбор препарата для терапии "госпитальной пневмонии"

<p>Цефалоспорины 2, 3, 4 генерации, ко-амоксциллин, фторхинолоны</p>	<p>При грамположительной флоре - ванкомицин и неангисинегный цефалоспорин 3 генерации. При грамотрицательной - цефтазидим и тобрамицин, амикацин, карбапием, цефепим, Ко-тримоксазол.</p>
	<p>При атипичных пневмониях - макролиды в/в и внутрь. Со второго курса антибактериальной <u>терапии</u> <u>назначается флюконазол.</u></p>

Этапный подход в антибиотикотерапии пневмоний

Препараты выбора:

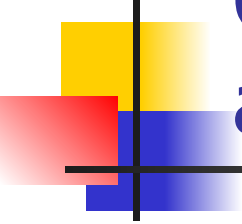
- Пенициллины и полусинтетические пенициллины
- Цефалоспорины 1 и 2 поколений
- Макролиды
- Линкозамины

Препараты резерва:

- Антистафилококковые и антисинегнойные пенициллины
- Парентеральные ЦФ 2 и 3 генераций
- Аминогликозиды 2 и 3 генераций
- Рифампицин
- Фторхинолоны

Препараты глубокого резерва:

- Карбапенемы
- Монобактамы
- Ванкомицин



Ступенчатый подход к назначению антибиотиков

Препарат применяется парентерально 2-3-4 дня. При положительной динамике переводится на пероральный путь введения.

Комбинированная антибактериальная терапия

Классическими считают комбинации:

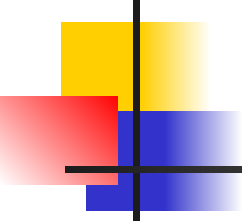
- Аминогликозиды + ЦФ 1 ,2 ,3 поколений
- Аминогликозиды + пенициллины
- ЦФ 2 и 3 генераций + пенициллины

Наиболее перспективными считают сочетание макролидов с бета-лактамами:

- ЦФ 2 и 3 генераций (цефуроксим, цефтриаксон) + новые макролиды (klarитромицин, азитромицин)
- АГ 2 и 3 генераций (амикацин, тобрамицин) + новые макролиды
- Карбапенемы + макролиды

При лечении септических ситуаций возможно применение тройной комбинации:

- АГ 2 и 3 генераций + клиндамицин + уреидопенициллины
- ЦФ 1 и 3 генераций + АГ 2, 3 + метронидазол



Любая комбинация
повышает риск
возникновения побочных
эффектов

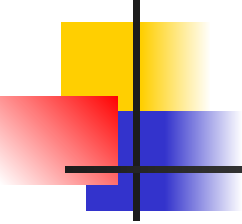
Побочные эффекты антибактериальных препаратов

Дисбиоз	Цефалоспорины, пенициллины, макролиды
Аллергические реакции	Практически все антибиотики, наиболее часто пенициллины
Ототоксичность	Аминогликозиды
Нефротоксичность	Аминогликозиды, цефалоспорины
Псевдомембранозный колит	Пенициллины, цефалоспорины



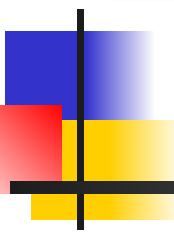
Побочные эффекты антибактериальных препаратов

Гепатотоксичность	Тетрациклины, цефалоспорины
Холестаз	Макролиды
Угнетение лейкопоэза	Хлорамфеникол
Влияние на остеогенез	Тетрациклины, линкомицин
Влияние на развитие хряща	Фторхинолоны



**Наиболее частым и
быстро возникающим
осложнением
антибиотикотерапии
является дисбиоз.**

Антибиотикоассоциированные диареи



По литературным данным, частота диареи, ассоциированной с антибиотикотерапией (ААД), колеблется в пределах 12 – 25 %. Путь введения антибиотика существенно не влияет на частоту ААД.



Возбудителем ААД считается Clostridium difficile.

Это довольно распространенный микроорганизм, частота носительства у плодов достигает 50-80%, преобладают токсинопродуцирующие штаммы. Считается, что в неонатальном периоде дети резистентны к развитию псевдомембранозного колита в связи с недостаточным количеством рецепторов на колоноцитах, которые необходимы для фиксации клостридий и реализации повреждающего действия токсинов. Эти рецепторы появляются после года.

Все антибиотики могут вызывать ААД, но с разной степенью риска.

Частота ААД в зависимости от используемого антибактериального препарата

Часто (около 20%) – «большая тройка»	Иногда (менее 2 %)	Редко
Ампициллин/амоксициллин	Макролиды	Аминогликозиды
Клиндамицин	Пенициллин	Фторхинолоны
Цефалоспорины	Сульфаниламиды	Бацитрацин
	Триметоприм	Рифампицин
	Тетрациклин	Изониазид
		Метронидазол
		Ванкомицин

Ключевым моментом патогенеза *Clostridium difficile*-опосредованной инфекции является нарушение микробной экологии в кишечнике под действием антибиотиков, возникновение экологической ниши для размножения *Clostridium difficile* и перехода ее в токсинообразующую форму. *Clostridium difficile* в кишечнике продуцирует несколько токсинов, среди которых наиболее изучены токсин А (энтеротоксин), вызывающий водянистую диарею и токсин В (цитотоксин), обладающий выраженным некротизирующим действием. Влияние токсинов на слизистую оболочку кишечника вызывает глубокие изменения, включающие в особо тяжелых случаях, некрозы и перфорации. Получены данные, что антибиотики, особенно линкомицин, клиндамицин, ампициллин непосредственно способствуют продукции токсина В клостридиями, повышая его уровни в 20-128 раз без прироста биомассы микроорганизмов.



Выделяют три клинические формы ААД:

- ААД без колита (функциональная ААД)
- Антибиотикоассоциированный (псевдомембранозный) колит
- Геморрагический пенициллин-ассоциированный колит

Факторы, приводящие к возникновению той или иной формы в настоящее время неизвестны

ААД без коліту (функціональна ААД) -

діарея, що виникає на фоні або після лікування антибіотиками. Патофізіологічні механізми цієї форми до кінця не вивчені - розглядається як безпосередня альтернуюча дія антибіотика на слизову чи на моторну функцію кишки (макроліди), так і можливість опосередкованої дії через зміну мікробного балансу і залежного від мікроорганізмів обміну вуглеводів та жовчних кислот у товстій кишці. За фізіологічних умов у товстій кишці за рахунок бактеріальної ферментації щодоби розщеплюється до 30 - 50 г вуглеводів з утворенням 200 - 700 ммоль коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК). При антибіотикотерапії у товстій кишці зменшується кількість мікроорганізмів, що зменшує бактеріальну ферментацію вуглеводів. Наслідком є значне зниження продукції КЛЖК аж до 30 % від норми з наростанням кількості вуглеводів у випорожненнях, які за рахунок своєї осмолярності зв'язують воду у просвіті товстої кишки, спричиняючи діарею. Клінічно – діарея слабо виражена, переважно самотійно минає після відміни антибіотикотерапії

ААД з колітом (синоніми - псевдомембранозний коліт, антибіотико-асоційований коліт, *C. difficile*-асоційований коліт) пов'язують з *C. difficile*, оскільки при ААД з проявами коліту цей мікроорганізм висівається у 75 - 80 % випадків. Однак не можна стверджувати, що *C. difficile* відіграє у виникненні саме цієї форми ААД вирішальну роль, оскільки у приблизно чверті пацієнтів, у яких висіяно *C. difficile* після антибіотикотерапії, не мають ні проявів коліту, ні функціональної діареї.

Патогенна дія *C. difficile* пов'язана з двома токсинами: Токсин А - ентеротоксин; Токсин В - цитотоксин.

Токсин В має приблизно у 100 разів менш виражену дію на кишковий епітелій порівняно з токсином А, однак виявляє у 1000 разів вищу цитотоксичну дію на інші лінії клітин. Дія цитотоксину А на ентероцити приводить до втрати ними бар'єрної функції, і, разом з цим, до втрати рідини. Імовірною точкою прикладання токсину В є ураження ентеральних нервових клітин.

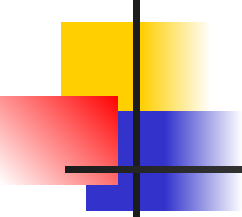


Геморрагічний пеніцилін-асоційований коліт

виникає перш за все при лікуванні пеніцилінами. Виникнення цієї форми ААД пов'язують з ендотоксинутворюючими штамми *E.coli* та *Klebsiella oxytoca*. Клінічно - важка діарея з кров'ю, переймоподібні болі у животі, важкий загальний стан. Ендоскопічно - картина нагадує ішемічний коліт (наприклад, як при васкулітах у дітей), тому не виключається участь алергічного компонента у патогенезі цієї форми ААД. Переважна локалізація змін - права частина товстої кишки

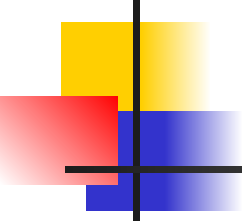
Клінічно характерні переймоподібні болі у животі, пронос з наявністю крові у випорожненнях, гарячкою, лейкоцитозом, можливе приєднання ентеропатії з втратою білка, дегідратацією, гіпотензією. Грізними ускладненнями є перфорація кишки, токсичний мегаколон.

Відмінною ознакою псевдомембранозного коліту є наявність лусочок жовтого кольору на слизовій оболонці товстої кишки, які виявляються при колоноскопії (псевдомембрани). Лусочки утворені скупченнями фібрину, слизу та клітин, площа їх може становити від кількох квадратних міліметрів до сантиметрів. У більшості пацієнтів уражається у першу чергу пряма кишка, рідше процес розповсюджується на усю товсту кишку.



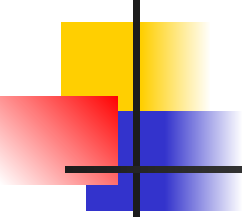
ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

- **ПЕРЕД НАЧАЛОМ ЛЕЧЕНИЯ НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ ЗАБОР МАТЕРИАЛА ДЛЯ БАК. ИССЛЕДОВАНИЯ**
- **СТАРТОВАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ДОЛЖНА БЫТЬ СОРИЕНТИРОВАНА НА КОНКРЕТНУЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ СИТУАЦИЮ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ГЕМОГРАММЫ, С УЧЕТОМ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЕГИОНЕ.**
- **ОБЯЗАТЕЛЬНЫ АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ РАНЕЕ.**



ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

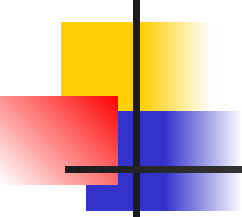
- **ПАЦИЕНТ И ЕГО РОДСТВЕННИКИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ИНФОРМИРОВАНЫ О СРОКАХ ТЕРАПИИ, ВОЗМОЖНОСТИ СМЕНЫ АНТИБИОТИКОВ.**
- **ПРИ ВЫБОРЕ МЕЖДУ ДВУМЯ АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЕДПОЧТЕНИЕ ОТДАЮТ ПРЕПАРАТУ С БОЛЕЕ ОПТИМАЛЬНЫМ РЕЖИМОМ ВВЕДЕНИЯ, ОПТИМАЛЬНОЙ СТОИМОСТЬЮ.**
- **АНТИБИОТИКОТЕРАПИЮ НАЗНАЧАЮТ СРАЗУ ПОСЛЕ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ПНЕВМОНИИ. СВОЕВРЕМЕННОЕ НАЧАЛО АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ РАЗВИТИЕ ТОКСИЧЕСКИХ И ДЕСТРУКТИВНЫХ ЯВЛЕНИЙ.**



ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

**ПОСЛЕ УТОЧНЕНИЯ КЛИНИКО-
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПНЕВМОНИИ
ВОЗМОЖНА КОРРЕКЦИЯ НАЗНАЧЕНИЯ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ.**

**ОБЯЗАТЕЛЕН КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НАЗНАЧЕННОЙ АНТБИОТИКОТЕРАПИИ ЧЕРЕЗ
36-48 ЧАС ПОСЛЕ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ: ОБ
УДАЧНОМ ВЫБОРЕ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ
СНИЖЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА, РЕГРЕССИЯ
ИНТОКСИКАЦИОННОГО И
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМОВ,
ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (В
СЛУЧАЕ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ)**



ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

- **В СЛУЧАЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ АССОЦИАЦИЯМИ, ЦЕЛЕСОБРАЗНО НАЗНАЧЕНИЕ КОМБИНАЦИИ АНТИБИОТИКОВ. ВОЗМОЖНА КОМБИНАЦИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ МЕЖДУ СОБОЙ И С АМИНОГЛИКОЗИДАМИ.**
- **В СЛУЧАЯХ УДАЧНОГО ВЫБОРА СТАРТОВОГО АНТИБИОТИКА ЦЕЛЕСОБРАЗНО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИНЦИПА СТУПЕНЬЧАТОЙ ТЕРАПИИ: ЧЕРЕЗ 2-3 ДНЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕРЕЙТИ НА ПЕРОРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ТОГО ЖЕ ИЛИ ПОДОБНОГО АНТИБИОТИКА**
- **ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИИ 7-10 ДНЕЙ, КРУПОЗНОЙ 10-14 ДНЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ 20 И БОЛЕЕ ДНЕЙ С НАЗНАЧЕНИЕМ АНТИБИОТИКОВ ДРУГИХ ГРУПП С УЧЕТОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ. СИГНАЛОМ К ЕЕ ОКОНЧАНИЮ ЯВЛЯЕТСЯ РЕГРЕССИЯ ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ.**

Типичные ошибки при проведении антибактериальной терапии у детей при внегоспитальной пневмонии

- Назначение гентамицина (аминогликозиды неактивны в отношении пневмококка)
- Назначение ампициллина внутрь (препарат отличается низкой биодоступностью при приеме внутрь)
- Назначение ко-тримоксазола (высокая резистентность пневмококка и гемофильной палочки, частые кожные аллергические реакции, наличие более безопасных препаратов)
- Назначение фторхинолонов (детям противопоказаны)
- Сочетание антибиотиков с нистатином и антигистаминными препаратами (отсутствие доказательств профилактической эффективности и необоснованные затраты)
- Частая необоснованная смена антибиотиков
- Назначение пероральных цефалоспоринов 3 поколения, которые имеют низкую природную активность против стрептококка пневмонии, равно как и ранние фторхинолоны
- Антибиотикотерапия до полного исчезновения рентгенологических и/или лабораторных изменений. Основным критерием отмены является регресс клинических симптомов

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ИНФИЦИРОВАНИЯ

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ (домашняя)	<ul style="list-style-type: none">• пневмококк• гемофильная палочка• стафилококк• стрептококк• микоплазма• хламидия пневмонии• легионелла
ГОСПИТАЛЬНАЯ	<ul style="list-style-type: none">• стафилококк• кишечная палочка• гемофильная палочка• бронхамелла• протей• псевдомоназ• серации• микоплазма• энтеробактер• анаэробы

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ИНФИЦИРОВАНИЯ

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ	<ul style="list-style-type: none">• хламидия трахоматис• пневмоцисты• уреоплазма цитомегаловирус• бронхамелла• стрептококк• бактериоиды• листерии
ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТЕ	<ul style="list-style-type: none">• все бактерии и кокки• пневмоцисты• грибы• микоплазмы

Назначение антибиотиков после микробиологической идентификации

Данные микробиологического анализа	Антибиотик
Пневмококк Стрептококк	<ul style="list-style-type: none">• Пенициллины, в т.ч. клавулоновой кислотой• Цефалоспорины 1, 2 поколения• Макролиды
Стафилококк	<ul style="list-style-type: none">• Цефалоспорины 1, 2 поколения• Пенициллины, в т.ч. клавулоновой кислотой• Ванкомицин (при резистентности к метициллину)
Гемофильная палочка	<ul style="list-style-type: none">• Пенициллины, в т.ч. клавулоновой кислотой• Цефалоспорины 2, 3 поколения
Клебсиелла	<ul style="list-style-type: none">• Цефалоспорины 2, 3 поколения• Фторхинолоны• Макролиды (с учетом природной резистентности)

Назначение антибиотиков после микробиологической идентификации

Синегнойная палочка	<ul style="list-style-type: none">• Антисинегнойные пенициллины• Цефалоспорины 3,4 поколений• Карбапенемы и монобактамы• Аминогликозиды• Фторхинолоны
Протей, кишечная палочка	<ul style="list-style-type: none">• Цефалоспорины 2, 3 поколения• Аминогликозиды• Фторхинолоны• Карбапенемы
Легионелла	<ul style="list-style-type: none">• Фторхинолоны• Макролиды
Микоплазма	<ul style="list-style-type: none">• Макролиды

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам

Понимание механизмов резистентности возбудителей к антибиотикам позволяет рационально реализовывать эмпирический подбор препарата для лечения микробного воспаления и верно интерпретировать данные, полученные при бактериологическом исследовании.

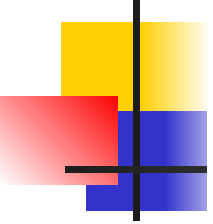
Резистентность микроорганизмов **может быть:**

Природная (микроорганизмы изначально не чувствительны к препарату).

Микопlasма, хламидия, легионелла резистентны к бета-лактамным антибиотикам

Грамотрицательная флора резистентна к ванкомицину.

Приобретенная – результат мутации в генном аппарате бактерии.




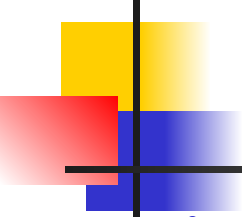
Гены антибиотикорезистентности могут переноситься от микроба к микробу *хромосомами, плазмидами, траспозонами*. Это обеспечивает быстрое межвидовое распространение резистентности.

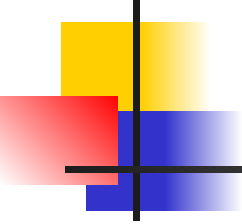
Ведущие механизмы приобретенной антибиотикорезистентности:

- **Изменение структуры мембраны, и как следствие, уменьшение проникновения антибиотика в клетку**
- **Ферментативная инактивация антибиотика флорой (выработка бета-лактамаз)**
- **Модификация мишени в связи с изменением структуры белков микробной клетки**
- **Формирование "метаболического шунта"**

- 
- Во многих препаратах (защищенные пенициллины, цефалоспорины 2-3 генерации) β -лактамное кольцо укреплено и антибиотик не инактивируется β -лактамазой узкого спектра действия, вырабатываемой флорой.
 - Особого внимания заслуживают бета-лактамазы расширенного спектра действия. Их вырабатывают микроорганизмы, имеющие в плаزمиде несколько генов антибактериальной резистентности (энтеробактер, клебсиелла пневмонии, кишечная и синегнойная палочка). Препаратами выбора в этих случаях есть имипенем и меропенем (это не касается синегнойной палочки, т.к. она разрушает и структуру этих антибиотиков).
 - Описано более 50 микробных ферментов, которые вызывают инактивацию аминогликозидов.

- 
- **Усовершенствование механизмов антибиотикорезистентности привело к возникновению качественно нового типа стафилококка – метициллинрезистентный стафилококк, который не чувствителен не только к метициллину, но ко всем бета-лактамам антибиотикам, что связано с модификацией мишени.**
 - **Такой же механизм развития резистентности к бета-лактамам антибиотикам наблюдается у стрептококка пневмонии. Для эрадикации таких пневмококков препаратами выбора являются фторхинолоны 2-3 генерации, цефалоспорины 3 генерации, макролиды. Потому при тяжелом течении пневмонии стартовым антибиотиком могут быть цефалоспорины 3 генерации.**

- 
-
- **Особое внимание с позиций терапии вызывают энтерококки, в которых присутствуют гены резистентности разных механизмов.**
 - **Препаратами выбора для их эрадикации есть гликопептидные антибиотики.**
 - **Синегнойная палочка может формировать “метаболический шунт”, обеспечивающий ее устойчивость к имипенему, фторхинолонам, аминогликозидам.**



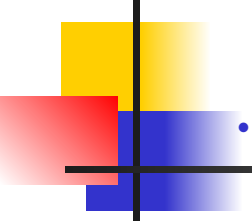
Причины прогрессирования антибактериальной резистентности

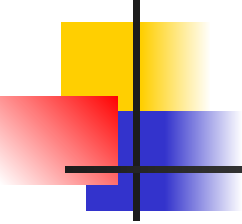
- **Многомасштабное и далеко не всегда оправданное назначение антибиотиков**
- **Перенос микроорганизмов от пациента к пациенту через руки персонала, одежду и предметы ухода.**



Дозировка антибиотиков зависит от

- Тяжести заболевания
- Массы тела ребенка
- Состояния выделительной и детоксической функции почек и печени

- 
- Антибиотики рассчитываются в мг/кг/сут до 8-летнего возраста
 - От 8 до 12 лет лучше рассчитывать по соотношению к дозе взрослого ($\frac{2}{3}$ дозы взрослого)
 - С 12 лет суточные и разовые дозы приравниваются к дозам взрослых
 - У детей с ожирением даже до 12-летнего возраста по достижении 40 кг можно переходить на дозу взрослого
 - При необходимости используют и более точный расчет в Мг/кв.метр поверхности тела

- 
-
- Максимальные терапевтические дозы антибиотиков используют при лечении тяжелых пневмоний
 - Средние терапевтические дозы используют при лечении легких и средней степени тяжести пневмоний
 - Нарушение выделительной функции почек в большинстве случаев требует снижения дозировки антибиотиков, иногда и кратности введения (кроме фторхинолонов)



Критерии эффективности антибиотикотерапии при пневмониях

Оценка эффективности проводится при **неосложненной** форме пневмонии через 24-48 часов, при **осложненной** через 48-72 часа

Критериями являются:

- Динамика общего состояния ребенка
- Динамика лихорадочной реакции
- Динамика частоты дыхания и пульса и их соотношения
- Динамика лабораторных и рентгенологических данных



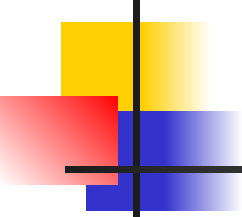
Варианты эффективности антибиотикотерапии

- Полный эффект – продолжать терапию
- Частичный – подключить второй антибиотик или повысить дозу назначенного
- Отсутствие эффекта – заменить препарат

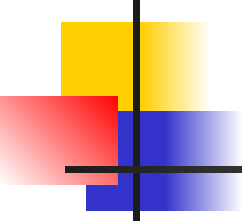


Длительность антибиотикотерапии

- До 7 – 14 дней при пневмониях средней степени тяжести
- При тяжелых пневмониях назначают повторные курсы антибиотиков по 7 –10 дней общей длительностью до 21 дня.



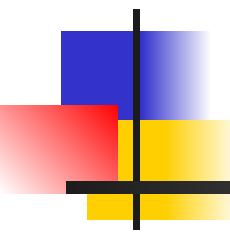
Полное обратное развитие изменений при катаральной и фибринозной формах воспаления в среднем занимает 3 недели. Нарушение же функционального легочного кровотока в малом круге при пневмонии – более стойкое расстройство, чем изменение паренхимы (сохраняется до 6 – 8 недель), но облитерация сосудистого русла, как правило не наблюдается.



Терапия антибиотиками всегда является компромиссом между желаемым действием и неблагоприятными побочными эффектами.

Осложнение пневмонии - пневмоторакс





ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ

Особенности диагностики и антибиотикотерапии пневмонии у детей

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Цикл тематического усовершенствования
«Актуальные вопросы педиатрии»
Запорожье – 2012

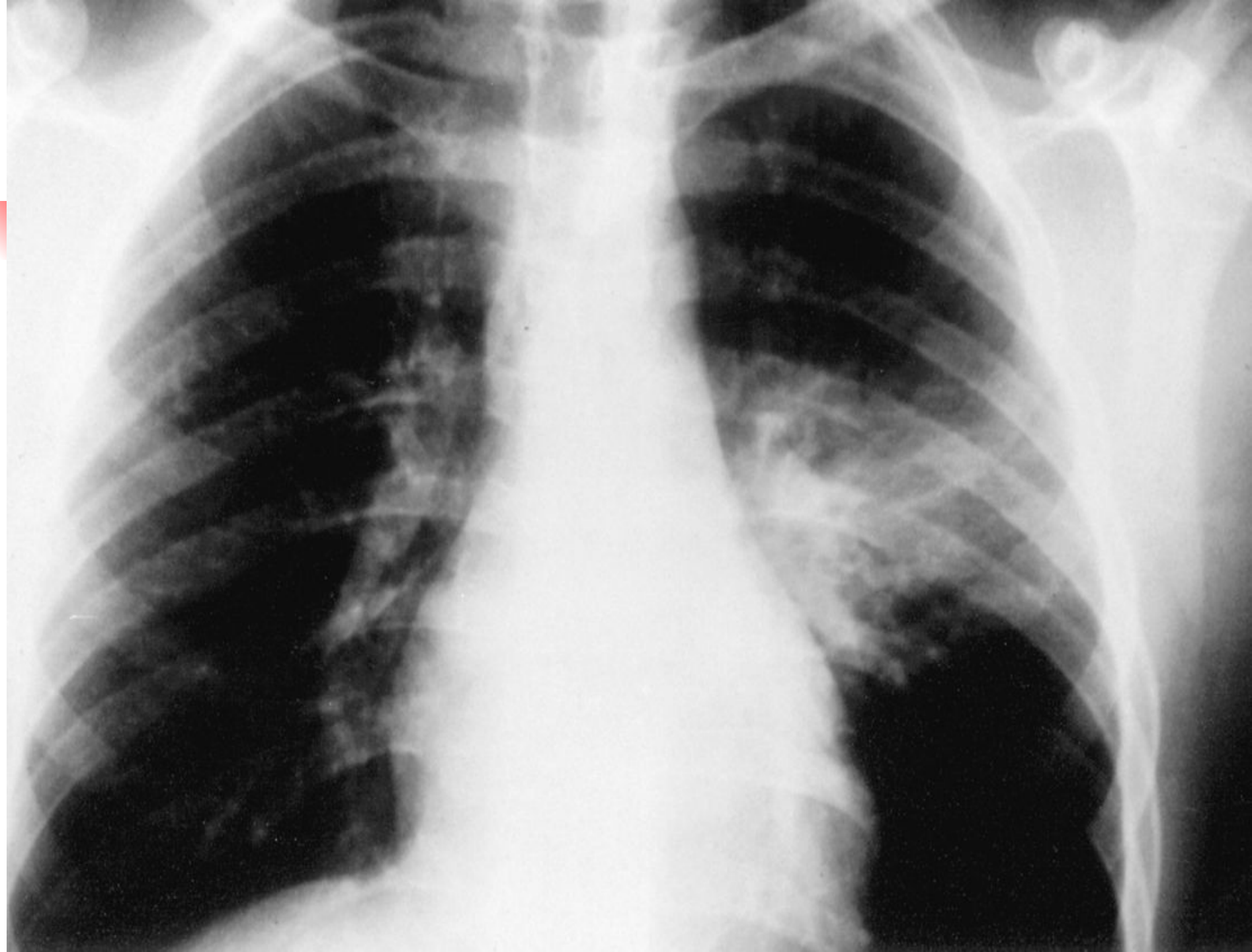


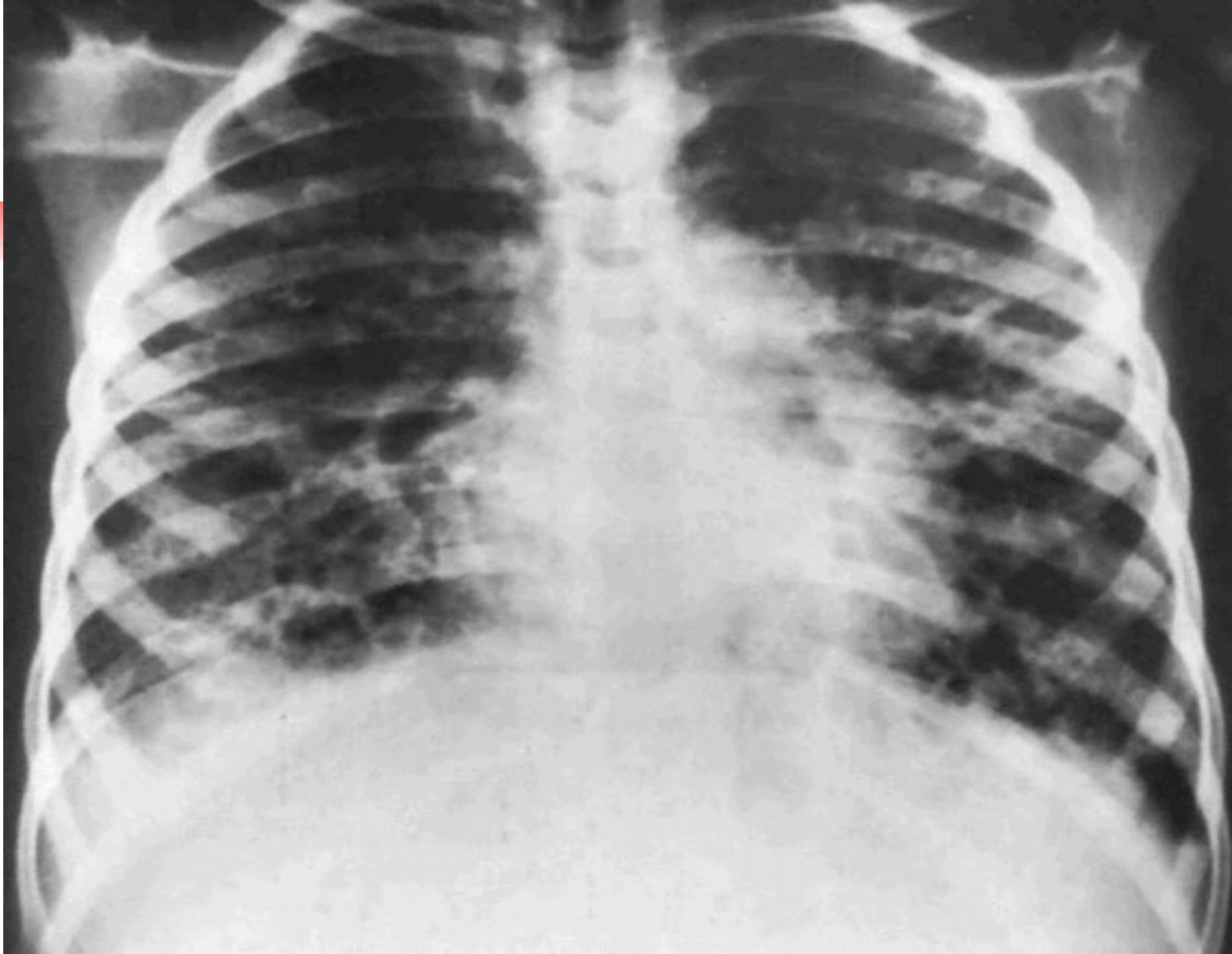
Вопросы.

- Опишите рентгенологическую картину.
- Предположите возбудителя.
- Назначьте антибактериальную терапию







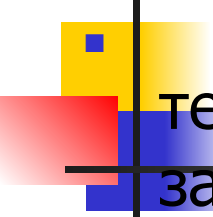








Клінічний випадок.



Юнак 18 років, наркоман, раптово захворів: температура підвищилась до 40°C, слабкість, задишка, з'явився кашель з відходженням невеликої кількості темного харкотиння. Об'єктивно: стан важкий. Т- 39,5 °С, ЧД- 30/хв. ЧСС 100/хв., АТ 110/70 мм рт.ст. Перкуторно нижче кута лопатки зліва тупий перкуторний звук, там же бронхіальне дихання, голосні вологі хрипи. Тони серця приглушені, ритм правильний, тахікардія.

1. Вірогідний діагноз.
2. План обстеження
3. Складіть план лікування

Клінічний випадок.



- 1. Вірогідний діагноз.
- 2. План обстеження
- 3. Складіть план лікування

Література.

- ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ПНЕВМОНІЄЮ Наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18
- Волосовец А.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии: Монографія. / А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов – Х.: Прапор, 2007. – 184с.
- Костроміна В.П., Речкіна О.О., Усанова В.О. Сучасні підходи до лікування захворювань органів дихання у дітей (методичні рекомендації) // Укр. пульмон. журнал. – 2005. – № 3. – С. 68–71.
- Котлуков В.К. Рациональная антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторной практике педиатра / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2008.– № 6 (87).– С. 110–115.
- Пневмонія у дітей: клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування *Майданник В.Г., Сміян О.І. та ін.* Вид-во СумДУ, 2009. – 156 с.
- Маханьова Л.Г. Частота виділення мікроорганізмів з біологічних матеріалів та порівняльний аналіз їх антибіотикограм / Л.Г. Маханьова, В.Л. Тиндикевич, В. Ф. Марченко) // Современная педиатрия. – 2010.– № 1 (29). – С. 52–56.



**Благодарю
за внимание!**