

# Антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций

**По определению ВОЗ, нозокомиальная инфекция (НИ) – это любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его обращения в больницу за лечебной помощью или пребывания в ней, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от времени появления симптомов (после или во время нахождения в больнице). Согласно другим, наиболее часто используемым критериям, к нозокомиальным можно отнести инфекции в случаях, когда пациент повторно поступает в стационар с установленной инфекцией, явившейся следствием предыдущей госпитализации, или, если инфекция, не находившаяся в стадии инкубации на момент поступления, развилась не ранее чем через 48 ч после госпитализации [1].**

В зависимости от различных факторов количество госпитализированных пациентов, у которых развиваются НИ, колеблется от 3 до 5%. НИ являются четвертой по частоте причиной летальности в США (после заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсультов). Так, по данным специалистов центров по контролю и профилактике заболеваний, у 2 млн пациентов, госпитализированных в стационары США в 1998 г., развились НИ. По данным официальной статистики в России, в 1997 г. было зарегистрировано 56 тыс. случаев НИ, хотя их предполагаемое число составляет 2,5 млн [2-3].

**!** Примерно 90% всех НИ имеет бактериальное происхождение, а вирусные, грибковые возбудители и простейшие встречаются значительно реже. Их особенностью является то, что они могут вызываться не только облигатными (например, *M. tuberculosis*), но и оппортунистическими возбудителями со сравнительно невысокой патогенностью (*S. maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp. и др.), особенно у пациентов с иммунодефицитами или находящихся в тяжелом состоянии.

«Проблемными» являются микроорганизмы, которые широко распространены в окружающей среде, устойчивы ко многим внешним факторам и быстро приобретают резистентность к антибактериальным препаратам. Поэтому, несмотря на более низкую вирулентность оппортунистических микроорганизмов по сравнению с «классическими» возбудителями НИ (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.), их этиологическое значение в последние годы значительно возросло. Резистентность возбудителей НИ к антибиотикам (АБ) является важной причиной, оказывающей влияние на летальность и потребление ресурсов [3].

**!** Быстрый рост и распространение резистентности к АБ госпитальной флоры наблюдается во всем мире, но этот процесс происходит неравномерно. Грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы являются основными возбудителями НИ [4]. Наиболее проблемными микроорганизмами являются резистентные к метициллину *S. aureus* (MRSA) и грамотрицательные бактерии – продуценты  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (ESBL), так как именно они обладают резистентностью ко многим АБ [4, 5].

Отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оказываются наиболее актуальными с точки зрения появления резистентности флоры к АБ. Это обусловлено несколькими причинами: высокой частотой неэффективной стартовой терапии и продолжительным применением АБ широкого спектра действия; концентрацией наиболее тяжелых больных в помещениях с относительно небольшой площадью; невысокой экономической заинтересованностью среднего медицинского персонала в обучении и применении на практике методов ограничения контактного распространения резистентной флоры; увеличением количества госпитализированных пациентов с острой и хронической патологией, нуждающихся в продолжительном лечении и являющихся источником бактерий, резистентных к АБ [2, 4-6]. Появление новых штаммов возбудителей во внебольничных условиях приводит к попаданию этой резистентной флоры в стационар. Сравнительно недавно доказано

появление и распространение внебольничных штаммов *S. aureus*, резистентных к оксациллину (CA-ORSA) [7-10]. Продолжительное применение АБ является наиболее важным фактором появления резистентности к нему, причем это влияние может быть существенно ослаблено рациональной антибиотикотерапией (АБТ) [11, 12].

НИ мочевыводящих путей, на долю которых приходится примерно 40% всех НИ, занимают лидирующее положение. Примерно в 80% случаев их развитие связано с использованием мочевых катетеров и дренажей. Развитие нозокомиальной пневмонии (НП), которая прочно удерживает второе по частоте возникновения место (25%) среди всех НИ, сопровождается высокой летальностью, составляющей 50-71%. Преобладающими возбудителями являются *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. Реже НИ вызывают анаэробы, *L. pneumophila*, вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус и грибы. Ведущим возбудителем раневой НИ остается *S. aureus*; *E. coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae* являются доминирующими возбудителями в абдоминальной хирургии и инфекциях в акушерстве и гинекологии. Частота развития нозокомиальных ангиогенных инфекций колеблется в пределах 1,3-14,5 человека на тысячу поступивших в стационар в зависимости от типа исследуемой популяции, профиля стационара, длительности госпитализации. Из них примерно 75% связаны с внутривенными сосудистыми системами. Преобладающими возбудителями являются *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *P. aeruginosa*, *C. jejikeium*. Значимость грамотрицательной флоры при раневых инфекциях достоверно снизилась в последние 20 лет [13-15].

**!** Грамположительные возбудители в настоящее время чаще становятся причиной ангиогенных инфекций и инфекций кожи и мягких тканей, грамотрицательные аэробы остаются важнейшими возбудителями пневмонии и уроинфекций.

При определении режима эмпирической АБТ необходимо учитывать четыре важнейших фактора: наличие инфекции (установленный или предполагаемый диагноз инфекционного заболевания); вероятность этиологической значимости тех или иных возбудителей при определенных видах НИ (этиологическая структура НИ); спектр циркулирующих микробов в данном учреждении и особенности их резистентности к АБ (мониторинг локальной флоры); наличие у пациента факторов риска инфекции, вызванной резистентной флорой. В идеальном случае должны учитываться все указанные выше факторы [16-18].

Рост резистентности к АБ является важнейшей проблемой на пути их эффективного клинического применения. Сложность сохранения равновесия между необходимостью проведения адекватной АБТ и ограничением роста резистентности флоры диктуют необходимость поиска новых подходов к стратегии применения АБ. Несмотря на то что новые АБ расширяют возможности лечения, их создание может не успевать за ростом резистентности флоры.

**!** Если в отношении актуальных грамположительных возбудителей в настоящее время имеются препараты, способные решать все проблемы

резистентности, в отношении актуальных грамотрицательных бактерий таких препаратов нет. Это еще раз подчеркивает важность стратегического мышления при применении АБ в клинических условиях, способного привести к соблюдению баланса между эффективностью их применения и ограничением роста резистентности возбудителей.

При лечении НИ (как и при других) следует различать эмпирическую и этиотропную терапию [19].

Выбор препаратов для эмпирической терапии представляется сложной задачей, так как он зависит от структуры антибиотикорезистентности в конкретном лечебном учреждении, а также от наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний, моно- или полимикробной этиологии инфекции и ее локализации. Основным принципом эмпирической терапии является выбор лекарственных средств, которые активны в отношении основных возбудителей инфекции. Вследствие этого используется или комбинация препаратов, или препараты широкого спектра действия [20].

При обнаружении или подозрении на инфекцию, вызванную MRSA, в госпитальных условиях средствами выбора являются гликопептидные АБ. Гликопептиды обладают активностью только в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: коагулазоположительных (*S. aureus*, *S. intermedius*, *S. hyicus*) и коагулазоотрицательных (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. warneri* и др.) стафилококков, в том числе метициллинрезистентных штаммов; стрептококков (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*), включая штаммы, резистентные к пенициллину; энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (*C. difficile*, *C. perfringens*, *C. botulinum*). На энтерококки, коагулазонегативные стафилококки, некоторые зеленящие стрептококки гликопептиды воздействуют бактериостатически, на другие микроорганизмы оказывают бактерицидное действие. Гликопептиды обладают незначительным постантибиотическим эффектом [21-23].

В настоящее время гликопептиды применяют в следующих клинических ситуациях [24]:

- документированная инфекция различной локализации, вызванная MRSA (пневмония, инфекция кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, костей и суставов, перитонит, инфекционный эндокардит, сепсис);
- инфекции различной локализации, вызванные MSSA, при аллергии к пенициллинам и цефалоспорином;
- тяжелые инфекции, вызванные чувствительными штаммами *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium jeikeium*;
- инфекционный эндокардит, вызванный *Streptococcus viridans* и *S. bovis* (при аллергии к  $\beta$ -лактамам АБ);
- в качестве средства эмпирической терапии жизнеугрожающих инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию;
- инфекционный эндокардит трикуспидального или протезированного клапана (в сочетании с гентамицином);
- катетерассоциированный сепсис;
- посттравматический или послеоперационный менингит;
- перитонит при перитонеальном диализе;
- фебрильная нейтропения;



и неотложной хирургии НАМН Украины», г. Харьков

# инфекций в хирургической практике

• периоперационная профилактика в сердечно-сосудистой хирургии в стационарах с высокой распространенностью MRSA.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность использования тейкопланина Глитейк Корпорации Arterium (Украина) в качестве эмпирической терапии НИ.

## Материалы и методы

Проведена оценка результатов лечения 36 пациентов в возрасте 38-77 лет с тяжелой НИ, проходивших лечение в отделении хирургических инфекций Института общей и неотложной хирургии. В исследуемую группу включили 16 пациентов с НП, в том числе 7 — с ИВЛ-ассоциированной пневмонией и 5 больных, у которых НП протекала в сочетании с интраабдоминальным очагом инфекции; 5 — с интраабдоминальной НИ (послеоперационным перитонитом); 7 — с ангиогенной инфекцией и 8 — с раневой инфекцией.

Комплекс обследования включал динамическую оценку тяжести физического состояния по шкале APACHE II перед и на 5-6-е сутки после операции; контроль клиничко-лабораторных и клиничко-функциональных параметров, необходимых для наблюдения за больными с тяжелой интраабдоминальной инфекцией (ИАИ); микробиологические исследования.

Тяжесть состояния исследуемых больных по шкале APACHE II до операции составляла в среднем  $16,3 \pm 1,4$  балла.

Всем больным в послеоперационном периоде, помимо АБТ, назначалась инфузионно-детоксикационная, противосептическая, иммуномодулирующая терапия, органоспецифическая поддержка. В качестве эмпирической терапии назначался Глитейк 400 мг в сутки каждые 12 ч с первого по четвертый день с последующим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг в виде одной инъекции в сутки внутривенно или внутримышечно.

У четырех пациентов с развернутой клинической картиной сепсиса введение Глитейка сочетали с Мепенамом (Корпорация Arterium, Украина). Сроки введения исследуемого препарата составляли в среднем  $9,8 \pm 2,9$  суток (от 6 до 19). Максимальная продолжительность терапии обусловлена необходимостью ее проведения у больных, которым выполняли программные релапаротомии.

Эффективность лечения Глитейком оценивали в первые 48-72 ч по стандартным критериям в соответствии с требованиями Европейского руководства по клинической оценке противоинфекционных лекарственных средств (1993). Клиничко-лабораторными критериями эффективности АБТ у больных с тяжелой ИАИ считали: снижение температуры тела, уменьшение лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига, регресс других симптомов системной воспалительной реакции, улучшение показателей газового состава крови, возможность «отлучения» больного от ИВЛ, регресс абдоминальной симптоматики. Клиническую эффективность оценивали по следующим критериям:

выздоровление — полное окончание всех начальных признаков заболевания; улучшение — улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания при отсутствии признаков необходимости дополнительной АБТ; отсутствие эффекта — отсутствие клинического улучшения или ухудшения на фоне терапии, необходимость назначения другой схемы АБТ; рецидив — выздоровление или улучшение состояния до завершения лечения с последующим ухудшением или повторением признаков и симптомов заболевания; невозможно оценить — при прекращении лечения по какой-либо причине менее чем через 48 ч от его начала в случае прогрессирования другого патологического процесса, который не поддается лечению исследуемыми препаратами. Кроме того, у исследуемой группы пациентов в динамике исследовали прокальцитонинный тест (РСТ — прокальцитонин).

Положительная клиническая эффективность включала случаи выздоровления и улучшения; другие критерии свидетельствовали о неэффективности терапии.

## Результаты и обсуждение

Наши наблюдения свидетельствовали о высокой клинической эффективности лечебного применения Глитейка у больных с тяжелой НИ.

Глитейк продемонстрировал высокую клиническую эффективность в отношении госпитальной пневмонии, в том числе у больных, находящихся на ИВЛ (75 и 71,4% соответственно). Смена режима АБТ у этой группы пациентов потребовалась в одном случае в связи с выделением из секрета нижних дыхательных путей грамотрицательной микрофлоры. Несмотря на коррекцию АБТ с учетом чувствительности микрофлоры, этот пациент умер (табл.).

У пациентов с нозокомиальной ангиогенной и раневой инфекцией на фоне комплексной терапии с включением Глитейка достигнут 100% положительный эффект.

Два пациента с НП в сочетании с множественными очагами инфекции брюшной полости, несмотря на проведение антибиотикотерапии, имели летальный исход вследствие нарастающей полиорганной недостаточности. Оценить адекватность антибиотикотерапии у данных пациентов не представляется возможным, поэтому лечение Глитейком определили как малоэффективное. Всем больным с нозокомиальной ИАИ показано микробиологическое исследование выпота из брюшной полости, полученного интраоперационно, со скорейшей сменой режима АБТ с учетом чувствительности.

На фоне лечения НИ Глитейком уровень РСТ снизился и приблизился к нормальным значениям в большинстве случаев в течение первых трех суток лечения. Следует отметить, что трое из четырех умерших пациентов, имевших концентрацию РСТ  $>2$  нг/мл через 72 ч лечения, умерли, несмотря на адекватную интенсивную терапию и коррекцию режима АБТ.

Тяжесть состояния по шкале APACHE II у выживших больных в течение первых трех суток терапии снижалась в среднем до  $9,5 \pm 0,4$  балла.



В.В. Бойко

Длительность пребывания в ОРИТ составила в среднем 9,4 дня.

Все исследуемые пациенты хорошо переносили лечение Глитейком, лишь у одного пациента с НП отмечалась тошнота, связанная с введением препарата, что не потребовало его отмены.

## Вывод

Проведенные исследования доказывают высокую клиническую эффективность Глитейка (тейкопланин, Корпорация Arterium, Украина) в качестве эмпирической терапии тяжелой НИ, что позволяет рекомендовать его как препарат выбора в лечении данной категории пациентов.

## Литература

- Яковлев В.П., Светухин А.М., Звягин А.А. Антимикробная химиотерапия больных с гнойно-септическими заболеваниями в отделении интенсивной терапии. Хирургия. 1999; № 10: 29-34.
- Звягин А.А., Блатун Л.А., Терехова Р.П., Оруджева С.А. Нозокомиальная инфекция в отделении реанимации и интенсивной терапии у больных с хирургической инфекцией. Анестезиол. и реаниматол. 2005; 6: 67-70.
- Березняков И.Г. Резистентность к антимикробным препаратам; механизмы возникновения и клиническое значение. Методическое рекомендация // Харьков. — 2006. — 72 с.
- Шалимов А.А., Грубник В.В., Ткаченко А.И., Осипенко О.В. Инфекционный контроль в хирургии // Киев — PC World Ukraine. — 2000. — 182 с.
- National Nosocomial Infection Surveillance System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report: data summary from January 1990 — May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999; 27: 520-32.
- Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
- Строчунский Л.С., Белькова Ю.А., Дехнич А.В. Внебольничные MRSA — новая проблема антибиотикорезистентности. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005; 7 (1): 32-46.
- Зайцев А.А., Карпов О.И., Сидоренко С.В. Стафилококки и ванкомицин: тенденции противостояния. Антибиотики и химиотер. 2003; 48 (6): 20-6.
- Harbarth S., Pittet D. MRSA: a European currency of infection control. QJM 1998; 91: 519-21.
- Bronzwaer S.L., Goettsch W., Olsson-Liljequist B et al. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organisation. Euro Surveill 1999; 4: 41-4.
- Fluit A.C., Wielders C.L.C., Verhoef J., Schmitz F.-J. Epidemiology and Susceptibility of 3,051 Staphylococcus aureus Isolates from 25 University Hospitals Participating in the European SENTRY Study. J Clin Microbiol 2001; 39 (10): 3727-32.
- Marshall S.A., Wilke W.W., Pfaller M.A., Jones R.N. Staphylococcus aureus and coagulase-negative Staphylococci from blood stream infections: frequency and occurrence, antimicrobial susceptibility, and molecular (mecA) characterization of oxacillin resistance in the SCOPE program. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 205-14.
- Hashimoto H., Inoue M., Hayashi I. A survey of Staphylococcus aureus for typing and drug-resistance in various areas of Japan during 1992 and 1993. Jpn J Antibiot 1994; 47: 618-26.
- Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудникова С.А., Кротова Л.А., Стерхова Г.В. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге. Антибиотики и химиотер. 1998; 43 (7): 15-25.
- Дехнич А.В., Эйфельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов Staphylococcus aureus в России: результаты многоцентрового исследования. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002; 4 (4): 325-36.
- Stevens D.L., Herr D., Lampiris H. et al. Linezolid versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. CID 2002; 34: 1481-90.
- Cooper G.L., Given D.B. Vancomycin. A comprehensive review of 30 years of clinical experience 1991.
- Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003.
- Яковлев С.В. Обзор антибактериальных препаратов для лечения хирургических инфекций. Инфекции в хирургии. 2003; 1 (3): 73-80.
- Ploy M.C., Greloud C., Martin C. et al. Staphylococcus aureus in French hospital. Lancet 1998; 351: 1212.
- Hiramatsu K. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: a new model of antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2001; 1: 14-6.
- CDC. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin United States. 2002. MMWR 2002; 51: 565-7.
- Cui L., Ma X., Sato K. et al. Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol 2003; 41: 5-14.
- Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Яковлев С.В., Гельфанд Б.Р. Стратегия антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: значимость оценки исходной тяжести состояния. Инфекции в хирургии. 2004; 2 (3): 20-1.

Таблица. Клиническая эффективность Глитейка у хирургических больных (n=36)

Нозологическая характеристика больных	Количество больных	Выздоровление или улучшение	
		абс.	%
НП	16	12	75
в том числе НП <sub>ИВЛ</sub>	7	5	71,4
сочетание НП и абдоминального очага	5	3	60
ИАИ	5	5	100
Ангиогенная инфекция	7	7	100
Раневая инфекция	8	8	100
Всего	36	32	88,8

ИВЛ — искусственная вентиляция легких.