

Антибиотикорезистентность в акушерской практике. Пути решения проблемы



Р.А. Ткаченко

27-28 апреля 2017 года в г. Киеве состоялся I Международный конгресс «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход в непрерывном профессиональном развитии врачей». Организаторами мероприятия выступили Министерство здравоохранения (МЗ) Украины, ОО «Всеукраинская ассоциация непрерывного профессионального образования врачей и фармацевтов», Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, а также Ассоциация перинатологов Украины. В конгрессе приняли участие около 600 отечественных и зарубежных специалистов в области репродуктивного здоровья женщины. В ходе мероприятия были подняты актуальные вопросы, касающиеся оказания квалифицированной акушерско-гинекологической помощи. Одной из таких тем, безусловно, является проблема антибиотикорезистентности в акушерской практике. В последние десятилетия мы наблюдаем стремительный рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам.

Основные аспекты проблемы антибиотикорезистентности и пути ее решения в акушерской практике осветил в своем докладе **главный специалист Городского управления здравоохранения г. Киева по вопросам акушерской реанимации, заведующий курсом акушерской анестезиологии в Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Руслан Афанасьевич Ткаченко.**

— На сегодняшний день сепсис является серьезной медико-социальной проблемой во всем мире и в Украине в частности. По данным официальной статистики МЗ Украины, сепсис устойчиво занимает ведущие места в структуре материнской смертности. Так, в период 2009-2012 гг. сепсис занимал третье место, а уже в 2014 г. был на втором. Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2015 г. показали, что во всем мире ежегодно регистрируется около 7 млн случаев сепсиса в акушерской практике, при этом 7-35% из них приводят к летальному исходу. В свою очередь, смертность от молниеносных форм септического шока достигает 85%.

Ежегодно в странах с развитой экономикой и системой здравоохранения регистрируется до 500 случаев акушерского сепсиса. В 2012 г. была опубликована работа С. Helwick, в которой были представлены данные по частоте сепсиса в США. Результаты показали, что в период 1998-2000 гг. частота сепсиса в акушерской практике составила 6,5 случаев на 100 тыс. родов, но за 10 лет данный показатель вырос в 2,2 раза, и в 2007-2008 гг. он составил уже 13,8 случаев. Авторами отмечено, что за весь период исследования (1998-2008) было зарегистрировано 2758 случаев акушерского сепсиса, из которых 30,8% — тяжелой степени, а 3,2% — привели к летальному исходу. В данной работе также были представлены факторы риска развития тяжелого сепсиса: застойная сердечная недостаточность (относительный риск — ОР — 135), хронические заболевания печени (ОР 55,96), хронические заболевания почек (ОР 33,7), а также системная красная волчанка (ОР 3,4).

По данным W. Dale и соавт. (2013), акушерский сепсис чаще всего имеет полимикробную этиологию. Наиболее частыми возбудителями являются: грамположительные (Gr⁺) бактерии (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*), грамотрицательные (Gr⁻) аэробы (*Escherichia coli*), Gr⁻ анаэробы (*Bacteroides bivius*), а также Gr⁺ анаэробные бактерии (*Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*).

В 2009 г. ВОЗ было установлено, что в большинстве случаев основной путь передачи инфекции в отделениях и стационарах — контактный. В руководстве по организации гигиены рук в системе здравоохранения указано, что в странах с развитой системой здравоохранения внутрибольничными инфекциями (ВБИ) заболевают 5-15% госпитализированных, а также 9-37% пациентов отделений интенсивной терапии. Ежегодно в Европе регистрируют около 5 млн случаев ВБИ, что в результате приводит к необходимости в дополнительных 25 млн койко-дней, а это по расходам составляет около 13-24 млн евро. ВБИ становятся непосредственной причиной смерти около 50 тыс. пациентов в год, а в сочетании с другими диагнозами летальность достигает 135 тыс. случаев. Одной из основных причин смертности от ВБИ является высокая антибиотикорезистентность микроорганизмов.

До недавнего времени считалось, что проблема антибиотикорезистентности касается многопрофильных больниц и хирургических стационаров. Но микробная флора адаптируется, и, несмотря на то, что родильные залы полустерильные, указанная проблема в полной мере касается и акушерской практики.

На сегодняшний день количество резистентных штаммов к таким антибиотикам, как тетрациклин, макролид и клиндамицин, продолжает расти, показатель их резистентности достигает 70% (A. Lambiase et al., 2012). В то же время показатели антибиотикорезистентности к клиндамицину и эритромицину у микроорганизмов, наиболее часто вызывающих септический шок (*Streptococcus* и *E. coli*), составляет 49,51% (Y.P. Li, C.M. Kuok et al., 2016).

В 2013 г. было опубликовано SMART-исследование, которое

проводилось в промежуток между 2002-2010 гг., по изучению чувствительности *E. coli* к различным антибактериальным препаратам. Оказалось, что чувствительность к карбапенемам, в частности эртапенему, остается достаточно высокой (p=0,048), а к цефалоспорином и фторхинолонам — достоверно снизилась (p<0,05). В свою очередь, чувствительность к цефтриаксону, который часто назначают в качестве средства для проведения стартовой антибиотикотерапии, практически отсутствует (S. Hawsera et al., 2013).

На сегодняшний день не теряет своей актуальности метод эмпирической антибиотикотерапии — деэскалационная терапия, которую следует проводить в течение 40-60 мин от момента поступления пациентки в отделение интенсивной терапии.

Данный подход характеризуется высокой эффективностью, низкими показателями летальности среди пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, при этом не способствует увеличению риска развития антибиотикорезистентности (M. Basetti et al., 2014). К эскалационному методу следует переходить только после получения результатов посева с определением чувствительности к определенной группе антибактериальных средств.

Стартовая терапия, безусловно, должна начинаться с назначения препаратов группы карбапенемов. Тем не менее всегда следует учитывать фармакокинетические свойства и способ введения этой группы антибиотиков, поскольку от этого зависит достижение минимальной подавляющей концентрации препарата в плазме крови. Соответственно, чем дольше будет поддерживаться такая концентрация, тем меньше вероятность развития резистентности. Самым лучшим вариантом в таком случае является проведение длительных инфузий.

Однако не все представители группы карбапенемов, применяемые в Украине, одинаково эффективны (G.G. Zhanel et al., 2007):

- имипенем более эффективен в отношении Gr⁺ бактерий, чем меропенем, но менее эффективен в отношении Gr⁻ микрофлоры, чем меропенем, способен провоцировать

клонические судороги, инактивируется почечными дегидропептидазами;

- меропенем более эффективен в отношении Gr⁻ бактерий, но менее эффективен в отношении Gr⁺ микрофлоры, чем имипенем;

- эртапенем имеет низкую эффективность против неферментирующих Gr⁻ бактерий, в частности *P. aeruginosa*, его применение в лечении госпитальных инфекций имеет ряд ограничений;

- дорипенем более эффективен в отношении Gr⁻ бактерий, чем имипенем, более эффективен в отношении Gr⁺ бактерий, чем меропенем, самый эффективный карбапенем в отношении *P. aeruginosa*, характеризуется низким риском развития клонических судорог и более высокой стабильностью раствора, чем у меропенема или имипенема.

В числе прочего одной из основных проблем в акушерской практике является антибиотикорезистентность *S. aureus*. На сегодняшний день принято рассматривать 4 основных штамма данной группы микроорганизмов, которые классифицируются в зависимости от показателей чувствительности к той или иной группе антибактериальных средств (P.C. Appelbaum, 2007): метициллин чувствительный *S. aureus* (MSSA) — подавляемой полусинтетическими пенициллинами (метициллином); метициллин резистентный *S. aureus* (MRSA) — устойчивой к полусинтетическим (β-лактамам) пенициллинам, в том числе к метициллину, цефалоспорином и карбапенемам; частично резистентный к ванкомицину *S. aureus* (VISA); полностью резистентный к ванкомицину *S. aureus* (VRSA). Особую важность для клинической практики вследствие высоких показателей резистентности и распространенности представляет штамм MRSA.

Так, в исследовании W. William и соавт. (2008) было продемонстрировано, что у 22,9% из 5732 матерей было зарегистрировано инфицирование β-гемолитическим стрептококком группы В, а у 14,5% — *S. aureus*, из них 24,3% составляет штамм MRSA.

Еще не так давно в стартовой антибактериальной терапии тяжелых инфекций широко применялись схемы,

в состав которых входил ванкомицин или тейкопланин. Тем не менее назначение этих средств сегодня не является целесообразным из-за их высокой токсичности и низкой эффективности в связи с увеличением резистентности таких штаммов микроорганизмов, как VISA и VRSA.

На сегодняшний день наибольшие показатели чувствительности микрофлоры отмечаются в отношении антибактериальных препаратов класса оксазолидинонов. По данным исследования, в котором оценивалась эффективность ванкомицина в сравнении с линезолидом (представитель класса оксазолидинонов), применение последнего позволило достигнуть лучшей (на 30%) эрадикации MRSA (J. Weigelt et al., 2004).

Применение линелида в качестве альтернативы ванкомицину является наиболее рациональным подходом к антибиотикотерапии MRSA-инфекции (E. Rubinstein et al., 2008). Доказано, что эмпирическая терапия линезолидом характеризуется более низкими показателями смертности от сепсиса и позволяет достичь лучшей эрадикации возбудителя у пациентов с MRSA-ассоциированной бактериемией в сравнении с ванкомицином (J. Gomez et al., 2007).

Как показывает мой клинический опыт, наиболее рациональная схема антибиотикотерапии при ВБИ должна учитывать комбинированный подход с применением трех групп антибактериальных средств: карбапенема, линезолида (Линелид) и аминогликозида.

До недавнего времени наиболее часто используемым антибиотиком группы амингликозидов являлся гентамицин. Тем не менее за последние 20 лет к нему развилась высокая резистентность, и уже к концу 90-х годов ее показатели достигли 90%.

Среди наиболее эффективных на сегодняшний день аминогликозидов отдельного внимания заслуживает тобрамицин (Браксон). Данный антибиотик имеет широкий спектр действия и особенно эффективен в отношении *Gr⁻* флоры и *S. aureus* (R. Feld et al., 1977).

В ходе своего выступления Р.А. Ткаченко представил интересный клинический случай из своей практики, в котором он продемонстрировал данные, подтверждающие эффективность комбинированной терапии препаратами Браксон и Линелид.

Беременная Б., 27 лет, 23 нед. беременности. Со слов пациентки, принимает инъекционные наркотики. Поступила в отделение в тяжелом состоянии, с явлениями гипертермии до 38,4 °С. Одышка до 56 дыхательных движений в 1 мин, предъявляла жалобы на боль в ногах, за грудиной с иррадиацией в левую руку. Передвигалась на костылях.

Окружность левой голени составила 46 см, а правой – 38 см.

В ходе сбора анамнеза было выявлено, что пациентка болеет последние 10 суток, на протяжении которых часто отмечались повышение температуры тела до 38-39 °С, одышка, а также отек и болезненность нижних конечностей. Последние двое суток диурез практически отсутствует.

В ходе обследования были установлены маловодие и антенатальная гибель плода. Диагноз: Ангиогенный сепсис. Острый флеботромбоз нижних конечностей. Экссудативный перикардит. Двухсторонний экссудативный плеврит. Левосторонняя нижнедолевая пневмония. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Токсический нефрозонефрит.

Сопутствующий диагноз: Гепатит С в неактивной фазе.

По результатам бактериологического посева обнаружено наличие *S. aureus* и *E. coli*. Лечение:

- Линелид – 1200 мг/сут;

- Браксон – 160 мг/сут в течение 10 дней;

- искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха – 5 мм рт. ст., фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) – 50-35% в течение 3 сут.

- инфузионная терапия в рестриктивном режиме: гепарин – 1000 ЕД/ч; варфарин – 5 мг до МНО >2.

Также были проведены пункция и дренирование перикарда.

Дополнительно было назначено энтеральное питание 1000 ккал/сут; бетаметазон в дозе 8мг/сут, а также спиронолактон, блокаторы H_2 -рецепторов и кортикостероиды.

Вследствие проведенного лечения пациентка была переведена в послеродовое отделение в стабильном состоянии уже на 10-е сутки.

Как показывает данный клинический случай, комбинированная антибактериальная терапия с применением отечественных препаратов Линелид и Браксон (ФК «Юрия-Фарм») характеризуется высокой эффективностью и позволяет рекомендовать их в качестве основных средств эмпирической терапии при ВБИ и сепсисе, в том числе и его тяжелых формах, в акушерской клинической практике.

Подготовила **Марина Титомир**

3

**САМЫЙ АКТИВНЫЙ
ИЗ АМИНОГЛИКОЗИДОВ**

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**БРАКСОН
Тобрамицин**

**Против грамотрицательной
резистентной флоры**

**Синергидный эффект
с другими антибиотиками**

Без ограничения по возрасту

ЮРИЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013

ISO 13485:2005
ISO 9001:2009
GMP