

В.В. Бойко, Ю.В. Иванова, ГУ «Інститут общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

Оценка уровня антибиотикорезистентности основных возбудителей интраабдоминальной инфекции в течение трех лет

Абдоминальный сепсис, осложняющий течение различных внутрибрюшных воспалительных и деструктивных процессов, является одной из наиболее важных проблем современной хирургии как с точки зрения ее лечебно-диагностической концепции, так и в экономическом отношении. В нозологической структуре интраабдоминальной инфекции главное место занимают различные формы перитонита и гнойно-воспалительные осложнения деструктивного панкреатита. Именно развитием абдоминального сепсиса объясняется высокий уровень летальности при этих заболеваниях [1]. Термин «интраабдоминальная инфекция» используют для обозначения широкого спектра инфекций, которые, как правило, вызываются микроорганизмами, колонизирующими желудочно-кишечный тракт и проникающими в другие, обычно стерильные, области брюшной полости. С клинических позиций планирования программы антибактериальной терапии целесообразно выделить двух основных категорий интраабдоминальных инфекций – неосложненных и осложненных [2]. При неосложненных инфекциях отсутствуют признаки перитонита и выраженной системной воспалительной реакции. Они не требуют длительной антибактериальной терапии после операции, назначение антибиотиков носит преимущественно профилактический характер (предупреждение развития послеоперационной инфекции). Особенностью осложненных инфекций является распространение инфекционного процесса за пределы зоны его возникновения, что обуславливает развитие перитонита и сепсиса или формирование абсцесса в брюшной полости либо забрюшинном пространстве.

Ввиду тяжести течения и наличия потенциальной угрозы жизни пациентов значительная часть интраабдоминальных инфекций являются абсолютным показанием к проведению антибактериальной терапии. К таким состояниям относятся [2]:

- различные формы перитонита любой этиологии;
- деструктивный аппендицит;
- деструктивный холецистит;
- холангит;
- перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с давностью от начала заболевания более 6 ч;
- перфорация или некроз тонкой или толстой кишки любой этиологии;
- инфицированные формы панкреонекроза.

Проведение рациональной антибактериальной терапии, являющейся важным компонентом комплексного лечения интраабдоминальных инфекций, в современных условиях широкого распространения антибиотикорезистентности является сложной задачей. Основой для выбора схем антибактериальной терапии служат данные о микробиологической активности препаратов, переносимости и фармакокинетики. Абсолютно необходимым является также подтверждение клинической эффективности схем лечения в контролируемых клинических испытаниях.

Тяжесть состояния пациентов обуславливает почти 10-кратное увеличение потребления антимикробных препаратов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению с обычными отделениями стационара [3, 4]. Антибактериальную терапию, как правило, получают более 60% пациентов ОРИТ, при этом чаще всего используются антибиотики широкого спектра действия или комбинации нескольких антимикробных препаратов (у половины больных). Интенсивное применение препаратов широкого спектра действия способствует формированию и распространению резистентности к антибиотикам среди нозокомиальных возбудителей [5]. Современные принципы лечения жизнеугрожающих инфекций подразумевают незамедлительное назначение антибиотиков сразу же после установления наличия инфекции, причем для стартовой терапии следует применять в качестве монотерапии или в комбинации антимикробные препараты, активные в отношении всех наиболее вероятных возбудителей с учетом возможной антибиотикорезистентности [6].

Оптимизация использования антибактериальных препаратов при интраабдоминальной инфекции – сложная и многогранная проблема. На сегодняшний день основной темой для дискуссий о рациональном назначении тех или иных антибактериальных препаратов является полирезистентность микрофлоры при нозокомиальном инфицировании у хирургических больных. Нозокомиальные инфекционные осложнения являются основной причиной летальности пациентов в ОРИТ [7]. Все большую актуальность приобретает применение антибиотиков с высоким эрадикационным потенциалом в отношении полирезистентных микроорганизмов [8].

Результаты многолетнего мониторинга возбудителей нозокомиальных инфекций свидетельствуют о том, что в настоящее время первенство прочно удерживают грамотрицательные неферментирующие бактерии, среди которых доминируют *Ps. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), а также метициллинрезистентный *S. aureus* и микст-инфекция [9]. В течение длительного времени цефалоспорины III поколения рассматривались как препараты выбора при эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, однако в последние годы отмечено существенное повышение устойчивости энтеробактерий к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам [10].

Наиболее важный механизм резистентности грамотрицательных бактерий к цефалоспорином связан с продукцией этими микроорганизмами особых β-лактамаз – так называемых β-лактамаз расширенного спектра. Они названы так потому, что в отличие от ранее известных β-лактамаз широкого спектра, разрушавших только цефалоспорины

I-II поколений, БЛРС эффективно гидролизуют цефалоспорины III, а иногда и IV поколения.

БЛРС повсеместно получили широкое распространение. Наиболее частыми продуцентами БЛРС являются госпитальные штаммы клебсиеллы и кишечной палочки, в отношении других микроорганизмов БЛРС регистрируются гораздо реже. С практической точки зрения важным является то, что участок гена, кодирующий синтез БЛРС, отвечает также за механизмы устойчивости к другим классам антибиотиков (прежде всего к аминогликозидам и фторхинолонам). Поэтому обычно микроорганизмы, продуцирующие БЛРС, характеризуются множественной устойчивостью.

Наиболее высокую активность проявляет меропенем – значения МПК <1, что подразумевает высокую надежность препарата. Меропенем не подвергается гидролизу β-лактамазами класса А, в том числе расширенного спектра, а также фактором преимущества класса карбапенемов перед цефалоспорином – активность в случае БЛРС-продуцирующих патогенов составляет до 99-100%.

Цефепим и амикацин характеризуются умеренной активностью в отношении продуцентов БЛРС, как правило, оказываются в пределах пограничной чувствительности. Высокий уровень устойчивости у продуцентов БЛРС закономерно определяется к цефалоспорином III поколения. Частичную активность сохраняет ципрофлоксацин: в отношении клебсиеллы значения МПК невысокие, в то время как в отношении кишечной палочки – существенно выше.

Для других госпитальных грамотрицательных микроорганизмов характерна продукция хромосомных β-лактамаз класса С. К этим микроорганизмам прежде всего относятся *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, хотя эти β-лактамазы встречаются и у других представителей энтеробактерий, а также у синегнойной палочки и ацинетобактерий. Синегнойная палочка часто характеризуется множественной устойчивостью к различным группам антибиотиков. Устойчивость также часто формируется в процессе антибактериальной терапии. С практических позиций при лечении инфекций, вызванных синегнойной палочкой, важно использовать антибактериальные препараты с быстрым и высоким эрадикационным потенциалом, к которым отмечается наименьший уровень устойчивости.

Не подлежит сомнению, что у пациентов с тяжелой интраабдоминальной инфекцией важную роль в комплексном лечении играет адекватная и своевременная антимикробная терапия. При этом выбор антибиотика зависит не только от спектра его действия и фармакокинетических характеристик, но и от тяжести состояния больного: чем хуже состояние пациента, тем изначально агрессивнее должна быть тактика антибактериальной терапии. Неадекватные стартовые меры существенно (на 15-30%) повышают

летальность при генерализованных формах инфекционного поражения. В связи с этим целью эмпирической терапии тяжелой интраабдоминальной инфекции является назначение высокоэффективного антибиотика с быстрым бактерицидным действием с учетом вероятного нозокомиального характера инфекции. У больных с тяжелыми госпитальными интраабдоминальными инфекциями успех лечения более вероятен, если при выборе режима терапии подразумевается как наличие смешанной инфекции (грамположительной и грамотрицательной), так и возможность присутствия мультирезистентных штаммов, т.е. от «интенсивности» стартовой антибиотикотерапии зависит прогноз пациента с тяжелым сепсисом. Ряд антибиотиков, широко использовавшихся ранее в качестве средств эмпирической терапии, сегодня утратили свое значение. Прежде всего это антипсевдомонадные пенициллины (карбенициллин, текарциллин, пиперациллин, азлоциллин, мезлоциллин), ранние аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин), цефалоспорины II поколения, тетрациклины. В последние годы тенденция к повышению полирезистентности существенно ограничивает использование с этой целью также цефалоспоринов III поколения, и назначение этих препаратов оправдано исключительно при установленной к ним чувствительности возбудителя [10, 11].

Для стартовой терапии интраабдоминальной инфекции антибиотики должны назначаться на основе эпидемиологических данных о распространенности и антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций определенной локализации у пациентов в каждом отделении или хотя бы в стационаре.

Нами выполнен анализ динамики антибиотикорезистентности основных возбудителей тяжелой интраабдоминальной инфекции у пациентов, лечившихся в клинике института в течение последних трех лет (с 2010 по 2013 г.).

На сегодняшний день инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными возбудителями, составляют наибольшую проблему для ОРИТ. При сравнении результатов бактериологических исследований следует отметить относительное возрастание роли неферментирующих бактерий – синегнойной палочки (*P. aeruginosa*) и ацинетобактера (*Acinetobacter* spp.) среди грамотрицательных возбудителей интраабдоминальной инфекции. Так, в 2010 г. *P. aeruginosa* составляла 29-30%, а *Acinetobacter* spp. – 7-8% в структуре грамотрицательных аэробных возбудителей, в то время как в 2012-2013 гг. частота выделения штаммов синегнойной палочки достигала 35%, а ацинетобактер вышел на 2-е место (около 15%) в этиологии грамотрицательных инфекций, опередив такие «традиционные» нозокомиальные патогены, как клебсиелла (*K. pneumoniae*) и кишечная палочка (*E. coli*). Отмечено относительное снижение значения других микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae*,

в частности энтеробактера (*Enterobacter* spp.) и протея (*Proteus* spp.) (рис.).

Обнаружено, что около 30% штаммов *Klebsiella* spp. продуцировали БЛРС. Отмечено стремительное нарастание резистентности к цефалоспорином I-IV поколений у клебсиелл за счет выработки БЛРС (около 60% в 2010-2011 гг. и 84,3% — в 2012-2013 гг.), а также распространение продукции БЛРС среди *E. coli* (15,8 и 54,7% соответственно), *Proteus* spp. (18,9 и 60,9% соответственно) и ряда других энтеробактерий.

В ходе анализа данных по нозокомиальным штаммам *Klebsiella* spp. и *E. coli*, выделенных в 2010-2013 гг., была выявлена высокая частота резистентности к гентамицину (75,2 и 53,9% соответственно), а также сравнительно невысокая активность амикацина (31,4% нечувствительных штаммов) в отношении *Klebsiella* spp. К ципрофлоксацину были нечувствительными 38,1% клебсиелл и 51,5% штаммов кишечной палочки; моксифлоксацин и левофлоксацин проявляли несколько более высокую активность по сравнению с ципрофлоксацином в отношении *Klebsiella* spp. (нечувствительными к данным антибиотикам были 26,7 и 28,3% штаммов соответственно), но не *E. coli* (51-51,3% нечувствительных штаммов соответственно). К Гепацифу Комби, имипенему и меропенему были чувствительны все исследованные штаммы. Активность эртапенема также была очень высокой — нечувствительными к нему были только 0,5% нозокомиальных изолятов кишечной палочки и 2,6% штаммов клебсиелл.

При анализе динамики антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Klebsiella* spp. и *E. coli* установлено выраженное в различной степени нарастание частоты развития резистентности к цефалоспорином III поколения и гентамицину, формирование и стремительное распространение резистентности к амикацину (до 23,3% и от 1 до 14,7%) и ципрофлоксацину (от 2 до 30,7% и от 1 до 51% у клебсиеллы и кишечной палочки соответственно).

В то же время активность карбапенемов и защищенных цефалоспоринов III в отношении нозокомиальных штаммов *Klebsiella* spp. и *E. coli* остается 100% — случаев возникновения и распространения резистентности к имипенему и меропенему не отмечено.

Все исследованные протеи были чувствительны к карбапенемам — имипенему, меропенему и эртапенему. Из фторхинолонов наиболее высокой активностью обладал левофлоксацин: нечувствительными к нему были 25,2% штаммов, тогда как к ципрофлоксацину — 36,6%. Из аминогликозидов более высокая активность зарегистрирована у амикацина (23,7% нечувствительных штаммов). Следует отметить невысокую активность амикацина и фторхинолонов в отношении протеев, вырабатывающих БЛРС (49-62,7% нечувствительных штаммов). Наиболее высокая активность в отношении указанных штаммов наблюдалась у цефалоспоринов III поколения и карбапенемов.

При сравнении данных относительно динамики резистентности нозокомиальных штаммов протея за исследуемый период отмечено повышение частоты развития резистентности к цефотаксиму и цефтриаксону (но не к цефтазидиму), значительное нарастание резистентности к ципрофлоксацину (на 26,3%) и к амикацину (на 15,8%) в 2012-2013 гг. по сравнению с 2010-2011 гг. при снижении частоты резистентности к гентамицину (на 12,5%). При этом карбапенемы сохраняли

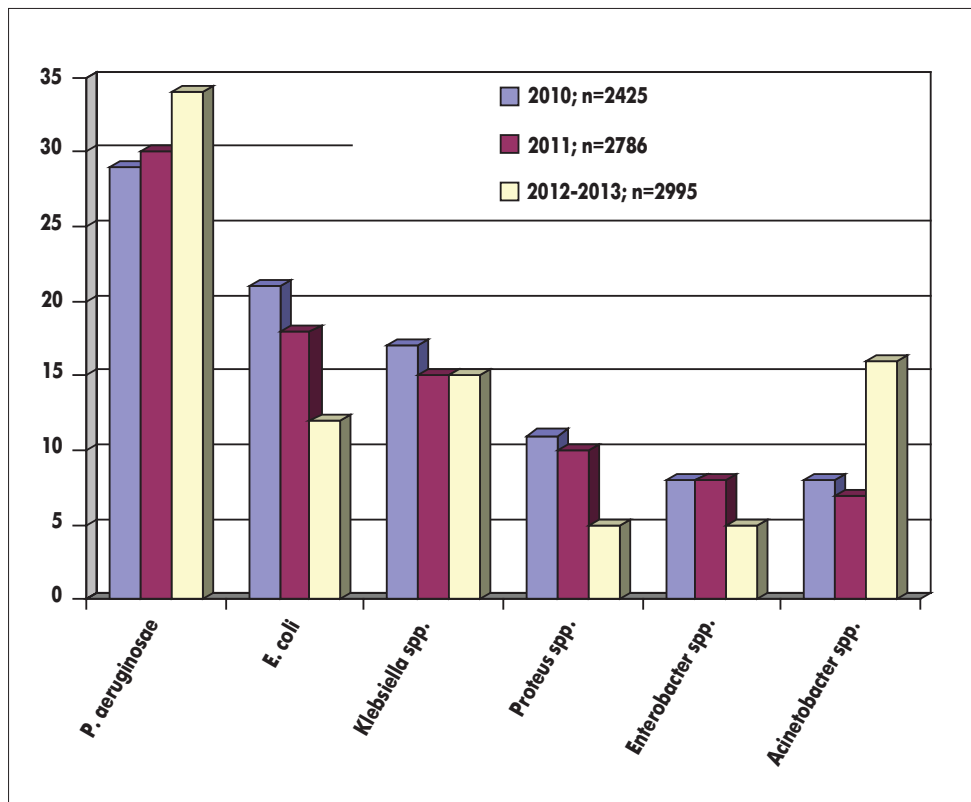


Рис. Основные грамотрицательные возбудители интраабдоминальной инфекции в клинике ГУ «ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» (2011-2013 гг.)

активность в отношении 100% нозокомиальных штаммов протея.

Гиперпродукция хромосомных β-лактамаз и связанная с этим резистентность к ингибиторзащищенным пенициллинам и цефалоспорином I-III поколений отмечалась у более чем 40% штаммов *Enterobacter* spp. Наибольшей активностью в отношении микроорганизмов данной группы обладали карбапенемы: нечувствительными к эртапенему были 5,5% штаммов, имипенем и меропенем сохраняли активность относительно всех исследованных штаммов энтеробактеров. Сравнительно высокой активностью в отношении *Enterobacter* spp. обладали фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), цефепим, амикацин.

Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa*, выделенные в 2010-2013 гг., отличались высокой частотой развития резистентности ко всем классам антибактериальных препаратов. Из β-лактамов антибиотиков наибольшей активностью обладали цефоперазон/сульбактам и меропенем, однако уровень резистентности к ним составил 41,4 и 39% соответственно. В отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* также отмечена высокая частота формирования резистентности к аминогликозидам: к гентамицину были нечувствительными 74,7%, к амикацину — 41,4% изолятов. Фторхинолоны обладали невысокой активностью: 65% синегнойных палочек были нечувствительны к ципрофлоксацину. За анализируемый 3-летний период в отношении нозокомиальных штаммов синегнойной палочки отмечено драматическое нарастание частоты развития резистентности к цефтазидиму (на 21,6%), амикацину (на 28,9%) и ципрофлоксацину (на 46,9%).

Нозокомиальные штаммы *Acinetobacter* spp. также характеризовались высокой частотой формирования резистентности к различным классам антибиотиков. Более 90% нозокомиальных ацинетобактеров, выделенных в 2010-2013 гг., были нечувствительны к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, гентамицину и амикацину, ципрофлоксацину и левофлоксацину были резистентны 100% изолятов *Acinetobacter* spp. Активность цефепима также была невысокой — 65,4% штаммов обладали промежуточной резистентностью и 11,5% были устойчивы к данному антимикробному препарату.

В то же время практически все штаммы *A. baumannii* были чувствительны к цефоперазону/сульбактаму, имипенему, меропенему. При анализе динамики антибиотикорезистентности нозокомиальных *Acinetobacter* spp. за исследуемый период следует обратить внимание на значительное повышение частоты формирования устойчивости к амикацину (на 54,2%).

Роль *Enterococcus* spp. при тяжелой интраабдоминальной инфекции определяется не столько распространенностью данного возбудителя (около 5%), сколько его резистентностью к наиболее часто назначаемым в клинической практике препаратам. Энтерококки обладают природной резистентностью к цефалоспорином, а также могут вырабатывать устойчивость практически ко всем классам антибиотиков, включая пенициллины, аминогликозиды и гликопептиды. Резистентность *Enterococcus* spp. к пенициллинам (ампициллину) составила 37,5%, высокий уровень устойчивости к гентамицину и стрептомицину проявляли соответственно 57,7 и 48,9% штаммов. Фторхинолоны также отличались невысокой активностью в отношении энтерококков — 79,3% штаммов были нечувствительны к ципрофлоксацину. Резистентность к хлорамфениколу составила 47,8%. Были выявлены единичные штаммы, нечувствительные к гликопептидам: резистентность к ванкомицину составила лишь 1,9%. Все штаммы были чувствительны к линезолиду и тейкопланину.

Причинами распространенности нозокомиальной инфекции, вызванной *S. aureus*, являются, с одной стороны, относительно высокая вирулентность данного возбудителя, а с другой — распространение метициллинрезистентных *S. aureus* (MRSA), которые отличаются особым механизмом устойчивости к β-лактамам антибиотикам [12], MRSA-резистентностью ко всем β-лактамам антибиотикам, а также высокой частотой устойчивости к другим классам антибиотиков (аминогликозидам, линкозамидам, макролидам, тетрациклинам, фторхинолонам). Исследованные нозокомиальные *S. aureus* (включая MRSA) сохраняли 100% чувствительность к линезолиду, ванкомицину и мупироцину. Высокой активностью в отношении данных штаммов также обладали фузидин и триметоприм/сульфаметоксазол

(99,6 и 97% чувствительных штаммов соответственно). Резистентность к рифампицину составила 20,3%, а среди штаммов MRSA — 33,7%, в то время как в 2010-2011 гг. рифампицин был активен в отношении 96% нозокомиальных штаммов *S. aureus*.

В настоящее время важнейшей задачей является оптимизация комплексного лечения тяжелых интраабдоминальных инфекций, что в первую очередь связано с уточнением и переоценкой места в схемах терапии антибактериальных препаратов широкого спектра активности с учетом современных тенденций относительно антибиотикорезистентности госпитальной микрофлоры. Это особенно важно в случаях развития тяжелого или критического состояния при инфекциях неустановленной этиологии. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей интраабдоминальных инфекций в настоящее время является глобальной проблемой, существенно ограничивающей эффективность стандартных режимов эмпирической терапии, прежде всего включающих назначение цефалоспоринов и фторхинолонов. Антибактериальная терапия тяжелых интраабдоминальных инфекций как составляющая комплексного лечения у хирургически больных в первую очередь должна быть направлена на эрадикацию микроорганизмов из первичного очага, уменьшение контаминации окружающих тканей и органов, профилактику формирования абсцессов брюшной полости и инфицирования экстраабдоминальных тканей. Если ранее в лечении интраабдоминальных инфекций традиционным подходом являлось назначение комбинации нескольких антибиотиков (пенициллинов, аминогликозида и антианаэробного препарата), то на сегодняшний день с позиции доказательной медицины антимикробный спектр защищенных цефалоспоринов III поколения и меропенема позволяет проводить эмпирическую монотерапию абдоминального сепсиса. По мнению многих авторов, преимуществами монотерапии являются простота применения антибактериального препарата, снижение риска развития токсических явлений в результате взаимодействия каждого из антибактериальных препаратов с препаратами других групп и между собой [13, 14].

Литература

1. Гельфанд Б.Р. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2001. — Т. 3. — № 3. — С. 69-70.
2. Vincent J.L., Bihardi D.J., Suter P.M. et al. JAMA 1995; 274 (8): 639-44.
3. Rello J., Ollendorf D.A., Oster G. et al. Chest 2002; 122 (6): 2115-22.
4. Figliani C., Arvanti K., Wolff M. et al. Should the American Thoracic Society Guidelines be used to guide initial antimicrobial therapy (IAT) for patients with late on-set VAP. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, Sept 26-9, 1999.
5. Paterson D.L. [abstract]. 21st ICC, Birmingham, 1999.
6. Яковлев С.В. // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — № 3. — С. 2-8.
7. Garau J., Blanquer J., Cobo L. et al. Prospective, randomized, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16(11): 789-96.
8. Яковлев С.В. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2000. — № 1. — С. 3-6.
9. Яковлев С.В. // Consilium medicum. Экстра-выпуск. — 2002. — С. 14-17.
10. Jacoby G.A. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino-beta-lactams. Infect Dis Clin North Amer 1997; 11: 875-87.
11. Edwards J. Meropenem: a microbiological overview. J Antimicrob Chemother 1995; 36 (Suppl A): 1-17.
12. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецюк О.У. и др. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2003. — № 5(1). — С. 35-46.
13. Ефименко Н.А., Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций // Consilium medicum. — 2004. — № 6 (1).
14. Яковлев С.В. Инфекции и антимикробная терапия. — 2001. — Т. 3. — № 3. — С. 73.