



В. В. Бойко, Ю. В. Иванова, О. А. Головина

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины», Харьков

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

В работе приведены данные, касающиеся динамики антибиотикорезистентности основных возбудителей тяжелой интраабдоминальной инфекции у пациентов, лечившихся в клинике Института общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины с 2012 по 2015 г. На основании постоянного мониторинга микрофлоры пациентов создан «микробиологический паспорт» стационара в целом, а также каждого отделения в частности. Для стартовой терапии интраабдоминальной инфекции антибиотики назначают на основе эпидемиологических данных о распространенности и антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций определенной локализации. Учитывая растущую резистентность грамотрицательных возбудителей, в частности основных патогенов-возбудителей интраабдоминальных инфекций к цефалоспорином III и IV поколения, и высокую их чувствительность к защищенному цефтриаксону («Сультрактомаксу»), представляется перспективным назначение защищенных сульбактамом цефалоспоринов III поколения («Сультрактомакс» и «Норзидима» — цефтазидима и сульбактама) в качестве стартовой антибактериальной терапии при нетяжелой и средней тяжести интраабдоминальной инфекции. При тяжелой интраабдоминальной инфекции, абдоминальном сепсисе в качестве стартовой антибактериальной терапии целесообразно применять комбинацию «Норзидима» с аминогликозидом и антианаэробом или защищенный сульбактамом цефалоспорин IV поколения («Норфепим») даже в монотерапии. «Норфепим» можно рассматривать как препарат «резерва» для лечения нозокомиальной инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

■ **Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, интраабдоминальная инфекция, антибактериальная терапия, «Сультрактомакс», «Норзидим», «Норфепим».

В последние десятилетия возросло количество больных с септическими состояниями. В начале XXI в. данные заболевания вышли на третье место среди причин смертности от инфекционных болезней [17, 28, 46], это поясняет интерес к изучению влияния резистентности возбудителей хирургических инфекций к антибиотикам на частоту развития синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса. Актуальным является изучение структуры и свойств возбудителей интраабдоминальных инфекций в зависимости от выраженности воспалительных процессов и наличия клиники септического состояния, а также ранней верификации вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам для повышения эффективности проводимого лечения.

Абдоминальный сепсис, осложняющий течение внутрибрюшных воспалительных и деструк-

тивных процессов, — одна из наиболее сложных проблем современной хирургии. В нозологической структуре интраабдоминальной инфекции главное место занимают формы перитонита и гнойно-воспалительные осложнения деструктивного панкреатита. Именно развитием абдоминального сепсиса объясняют высокую летальность при этих заболеваниях [8]. Термин «интраабдоминальная инфекция» используют для обозначения широкого спектра инфекций, которые, как правило, вызываются микроорганизмами, колонизирующими желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и проникающими в другие обычно стерильные области брюшной полости. Для планирования программы антибактериальной терапии (АБТ) целесообразно выделить двух основных категорий интраабдоминальных инфекций — неосложненных и осложненных [46].

Из-за тяжести течения и потенциальной угрозы жизни пациентов значительная часть интраабдоминальных инфекций являются абсолютными показаниями к проведению АБТ [46]:

- 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 АБТ, являющейся важным компонентом в комплексном лечении интраабдоминальных инфекций, в условиях широкого распространения антибиотикорезистентности — сложная задача. При выборе схем АБТ учитывают данные о микробиологической активности препаратов, переносимости и фармакокинетики. Абсолютно необходимым является подтверждение клинической эффективности схем лечения в контролируемых клинических испытаниях.

Тяжесть состояния пациентов — причина большого (почти в 10 раз) потребления антимикробных препаратов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению с другими отделениями стационара [35, 44]. АБТ обычно получают более 60 % пациентов ОРИТ, при этом чаще всего используют антибиотики широкого спектра действия или комбинации нескольких антимикробных препаратов (у половины пациентов) [8]. Интенсивное использование препаратов широкого спектра действия способствует появлению и распространению резистентности к антибиотикам среди нозокомиальных возбудителей [42]. Современные принципы лечения жизнеугрожающих инфекций предусматривают назначение антибиотиков сразу же после установления наличия инфекции, причем для стартовой терапии следует применять монотерапию или комбинацию антимикробных препаратов, активных в отношении всех наиболее вероятных возбудителей с учетом возможной антибиотикорезистентности [28].

Следует также учитывать существование эволюционно-экологического антагонизма между бактериями и вирусами, благодаря которому между организмом человека и вирусами образуется «буферное звено», состоящее из эндосимбионтных бактерий, которое препятствует непосредственному контакту макроорганизма с вирусами. Бактерии обладают способностью сдерживать активность вирусов за счет образования нуклеолитических ферментов (ДНКазы и РНКазы), растворяющих вирусную нуклеиновую кислоту, независимо от вида вируса. При уничтожении эндосимбионтных бактерий антибиотиками это «буферное

звено» исчезает, что обуславливает возможность непосредственного контакта организма человека и вируса и распространения вирусных инфекций [8, 12, 17, 24, 25, 28, 35, 42, 44, 46].

Одна из актуальных проблем современной АБТ — ежегодное повышение устойчивости болезнетворных бактерий к применяемым для их эрадикации антибактериальным препаратам. Это причина уменьшения количества эффективных антибактериальных препаратов и глобального распространения антибиотикорезистентности [1, 2, 6, 21, 23].

Последствием распространения болезнетворных бактерий, резистентных к антибиотикам, является неуклонный рост заболеваний бактериальной природы, которые еще недавно успешно излечивались. Так, резко возросла летальность при сепсисе (до 70 %), туберкулезе и пневмониях, поскольку их возбудители приобрели резистентность к антибактериальным препаратам [3—5, 18].

Бесконтрольное и необоснованное применение антибиотиков, достигшее, по данным ВОЗ, 50 % в стационарах и 70 % в поликлиниках, нарушило равновесие между человеком и колонизирующими его организм эндосимбионтными бактериями и привело к тому, что в окружении человека стали преобладать вирусы, микоплазмы, хламидии, L-формы бактерий [14, 16]. Фактически произошла радикальная замена традиционной микрофлоры человека, а привычный для него микромир трансформировался в чуждый и враждебный человеку мир бактерий-мутантов и вирусов [7]. Неслучайно в последнее время все чаще стали появляться публикации, озаглавленные «Антибиотики как угроза» [13].

Среди главных причин распространения резистентности болезнетворных бактерий к антибактериальным препаратам называют:

- неправильный выбор и применение антибиотиков (например, назначение антибиотика с широким спектром действия вместо препарата с узким спектром);
- эмпирическую АБТ с использованием неадекватных доз и/или необоснованное сокращение или удлинение курса лечения антибиотиками;
- фактическое отсутствие в последнее время разработок принципиально новых групп (классов) антибиотиков [19, 20, 31];
- распространение полирезистентности болезнетворных бактерий вследствие выработки ими β-лактамаз [40].

Указывают также на ряд дополнительных причин:

- применение антибиотика с профилактической целью, что приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов [43];
- самостоятельное приобретение населением антибиотиков и самолечение без консультации врача (33,2 % случаев);
- отсутствие у многих врачей специальных знаний о рациональном применении антибиотиков;

- применение антибиотиков при вирусных инфекциях (гриппе, ОРВИ и др.), при которых они неэффективны;
- легкость возникновения у бактерий генных мутаций: приспособляемость одноклеточных микроорганизмов фактически беспредельна [26];
- распространенность врожденных и (особенно) приобретенных (вторичных) иммунодефицитных состояний, способствующих развитию антибиотикорезистентности у бактерий [41];
- несоблюдение пациентами назначенного лечения [41, 45]: чем проще протокол лечения, тем выше приверженность пациента к его соблюдению [45];
- использование антибиотиков в сельском хозяйстве (например, при выращивании скота: в 50 % случаев) [38].

Большинство исследователей признают, что антибиотикорезистентность достигла критического уровня и имеет тенденцию к дальнейшему распространению, в том числе и в отношении новых антибиотиков, то есть она стала глобальной проблемой [43]. Особую опасность представляет полирезистентность бактерий к антибактериальным препаратам [41].

В клинической практике достаточно часто нарушаются правила очередности применения антибактериальных средств, неверно подбираются дозы препаратов и в результате уже на догоспитальном этапе лечения больных с хирургическими инфекциями происходит формирование устойчивых штаммов микроорганизмов. Однако наибольшее количество высокопатогенных штаммов формируется и персистирует именно в хирургическом стационаре, их относят к внутригоспитальной флоре [44]. Ряд возбудителей приобретают не только резистентность к антибиотикам, но и зависимость от них, активно размножаясь при наличии тех или иных дезинфицирующих и антисептических средств. В частности, достаточно часто обнаруживают возбудителей синегнойной инфекции, использующих в качестве источника питания некоторые антисептики (фурациллин) и фенолы (лизоформин) [35, 44, 16].

Основным критерием роста резистентности бактерий к антибиотикам служат не столько клинические данные, сколько минимальная подавляющая концентрация (МПК) и режим дозирования препарата: его доза и продолжительность курса лечения [45]. Эрадикация микроорганизма становится эффективной только тогда, когда доза препарата превышает МПК в 2—3 раза. В этих условиях вероятность киллинга (уничтожения) бактерий очень велика [38].

Еще один важный фактор эффективности антибактериальных препаратов — наличие у него постантибиотического (персистирующего) действия. Этот показатель определяется временем, в течение которого отсутствует рост бактерий после отмены антибиотиков [38].

Изучены механизмы развития резистентности бактерий к антибактериальным препаратам. Ведущие из них [15]:

- снижение или утрата бактериями способности связывания с конкретным препаратом при сохранении функциональной активности;
- инактивация препарата;
- активное выведение препарата из микробной клетки (эффлюкс);
- нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

Одно из перспективных направлений решения данной проблемы — углубленное изучение функциональных, биохимических и морфологических свойств микроорганизмов, обладающих толерантностью к лекарственным препаратам. Описаны такие механизмы антибиотикорезистентности микроорганизмов, как модификация мишени действия (мутации, которые ведут к структурным изменениям ДНК-зависимой РНК-полимеразы; инактивация препарата (продукция β-лактамаз); выведение антибиотика из микробной клетки (гиперэкспрессия MexCD-OpJ эффлюкс-помпы).

Приобретенная резистентность может быть обусловлена тремя факторами.

*Модификация мишени действия антибиотиков на уровне бактериальной клетки.* При этом происходят структурные изменения в рибосомальных 50S-субъединицах, а именно, метилирование аденина в 23S-рибосомальной РНК под действием фермента метилазы, в результате чего нарушается способность препаратов связываться с рибосомами и блокируется их антибактериальное действие. Этот тип резистентности получил название MLS-типа, поскольку он может лежать в основе устойчивости микрофлоры не только к макролидам, но и к таким антибиотикам, как линкосамиды и стрептограмин. Резистентность данного типа может быть как природной (конститутивной), так и приобретенной (индуцибельной). Индукторами резистентности, усиливающими синтез метилаз, являются 14-членные макролиды, особенно эритромицин и олеандомицин. Она характерна для некоторых штаммов стрептококка группы А, золотистого стафилококка, микоплазм, листерий, кампилобактеров и других микроорганизмов. Согласно некоторым данным, резистентность по MLS-типу не вырабатывается к 16-членным макролидам (спирамицин, джосамицин), поскольку они не являются индукторами метилаз [15, 38, 46].

*Активное выталкивание препарата из микробной клетки.* Такой способностью обладают, например, эпидермальный стафилококк, гонококк, многие стрептококки. Бактериальная инактивация антибиотиков осуществляется посредством ферментативного расщепления лактонного кольца эстеразами (например, эритромицинестеразой) или фосфотрансферазами (макролид 2-фосфотрансферазы), которые могут вырабатываться

золотистым стафилококком и грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae* [6].

Исследования последних лет показали, что эффект мультирезистентности микрофлоры к стрессовым воздействиям и низкая чувствительность к антибиотикам связаны прежде всего с существованием микроорганизмов в виде биологических пленок, микробных популяций или микробного консорциума. В настоящее время биопленку рассматривают как многоклеточный организм с определенным типом развития. Биопленка характеризуется кооперативным поведением, которое координируется quorum sensing (QS), основанной на продукции сигнальных молекул, или аутоиндукторов, и способности микробов воспринимать эти сигналы. В настоящее время хорошо изучена последовательность основных этапов пленкообразования: адгезия бактерий к поверхности, формирование микроколоний, процесс продукции полисахаридов и других внеклеточных метаболитов. В дальнейшем в жизненном цикле биопленочных микроорганизмов в качестве обязательных присутствуют процессы, характерные для созревания биопленки, и процессы, типичные для биопленки. Зрелая биопленка представляет собой «цитадель» — структуру типа гриба, имеющую каналы, подобные капиллярам, пространственно-временные взаимоотношения между клетками и матриксом и синергическую метаболическую корпорацию. Матрикс биопленки представлен ретикулярной структурой, состоящей из полисахаридов, экстрацеллюлярной ДНК, белков и солей. В отличие от планктонных клеток биопленка имеет другой фенотип, характеризующийся изменением параметров роста и экспрессией специфических генов. Функционально планктонные клетки определяют возможности микрофлоры в процессах диссеминации и колонизации новых ниш. Образование и созревание собственно биопленки — последующий цикл жизнедеятельности микрофлоры. Когда планктонные клетки сравнили с клетками биопленки в поздней стадии созревания, то выяснилось, что более 800 белков имеют 6-кратное изменение уровня экспрессии (около 50 % протеомы). Важнейшим свойством биопленок является их устойчивость к любому виду стресса, которая объясняется высокой активностью метаболических процессов. Разные штаммы госпитальных возбудителей существенно отличаются по способности к образованию биопленки. Высокой способностью к пленкообразованию обладают неферментирующие микроорганизмы рода *Acinetobacter*, коагулазоотрицательные стафилококки, синегнойная палочка. По данным литературы, развитие нозокомиальных инфекций связано с образованием биопленок [9, 11, 32, 33, 39].

Оптимизация использования антибактериальных препаратов при интраабдоминальной инфекции — сложная проблема. Основная тема дискус-

сий о рациональном назначении тех или иных антибактериальных препаратов связана с полирезистентностью микрофлоры при нозокомиальном инфицировании у хирургических больных. Нозокомиальные инфекционные осложнения — основная причина летальности пациентов в ОРИТ [21, 23]. В настоящее время все большую актуальность приобретают антибиотики с высоким эрадикационным потенциалом в отношении полирезистентных микроорганизмов [1, 2, 25]. Результаты многолетнего мониторинга возбудителей нозокомиальных инфекций свидетельствуют о том, что в настоящее время первенство прочно удерживают грамотрицательные неферментирующие бактерии, среди которых доминируют *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), а также метициллинрезистентный *S. aureus* и микст-инфекция [40]. В течение многих лет цефалоспорины III поколения рассматривали как препараты выбора при эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, однако в последние годы отмечено существенное повышение устойчивости энтеробактерий к цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам [34]. Наиболее важный механизм устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспорином связан с продукцией этими микроорганизмами БЛРС. 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, у других микроорганизмов БЛРС регистрируют гораздо реже. Важно, 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 (значение МПК меньше 1), что подразумевает высокую надежность препарата. Меропенем не подвергается гидролизу β-лактамазами класса А, в том числе расширенного спектра, а также класса С, что является определяющим фактором преимущества класса карбапенемов перед цефалоспорином — активность в случае БЛРС-продуцирующих патогенов составляет до 99—100 % [29, 36]. Цефепим и амикацин характеризуются умеренной активностью в отношении продуцентов БЛРС. Как правило, к ним микроорганизмы имеют пограничную чувствительность. Высокий уровень устойчивости к цефалоспорином III поколения закономерно определяется у



продуцентів БЛРС. Частичною активністю сохр-няєт ципрофлоксацин: в отношении клебсielli значения МПК невысокие, тогда как в отношении кишечной палочки — существенно выше.

Для других госпитальных грамотрицательных микроорганизмов характерна продукция β-лактамаз класса С (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*), хотя эти β-лактамазы встречаются также у других представителей энтеробактерий, а также у синегнойной палочки и ацинетобактерий. Синегнойная палочка часто характеризуется множественной устойчивостью к разным группам антибиотиков. Устойчивость также часто формируется в процессе АБТ. При лечении инфекций, вызванных синегнойной палочкой, важно использовать антибиотики с быстрым и высоким эрадикационным потенциалом, к которым отмечен наименьший уровень устойчивости. Не подлежит сомнению, что для пациентов с тяжелой интраабдоминальной инфекцией важнейшую роль в комплексном лечении играет адекватная и своевременная АБТ. 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 АБТ. Неадекватные стартовые меры существенно (на 15—30 %) повышают летальность при генерализованных формах инфекционного поражения [29]. В качестве эмпирической терапии тяжелой интраабдоминальной инфекции назначают высокоэффективный антибиотик с быстрым бактерицидным эффектом с учетом вероятного нозокомиального характера инфекции. При тяжелых госпитальных интраабдоминальных инфекциях успех лечения более вероятен, если при выборе режима терапии учитывают как наличие смешанной инфекции (грамположительной и грамотрицательной), так и возможность наличия мультирезистентных штаммов, то есть от «интенсивности» стартовой АБТ зависит прогноз пациента с тяжелым сепсисом. Ряд антибиотиков, широко используемых 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. Назначение этих препаратов оправдано исключительно при установленной к ним чувствительности возбудителя [27, 37]. Поэтому представляется перспективным создание комбинации цефалоспоринов III—IV поколений с сульбактамом (производным пенициллина — ингибитором β-лактамаз, обладающим антимикробной активностью в отношении неко-

торых анаэробов и аэробов, предотвращающим инактивацию цефалоспоринов ферментами бактерий, продуцирующих лактамазы).

В клинике ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины» проводится постоянный мониторинг микрофлоры пациентов с созданием «микробиологического паспорта» стационара в целом, а также каждого отделения в частности. Для стартовой терапии интраабдоминальной инфекции антибиотики назначают на основе эпидемиологических данных о распространенности и антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций определенной локализации.

Приводим анализ динамики антибиотикорезистентности основных возбудителей тяжелой интраабдоминальной инфекции у пациентов, лечившихся в клинике Института в период с 2012 по 2015 г.

Инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными возбудителями, составляют наибольшую проблему ОРИТ. При сравнении результатов бактериологических исследований отмечено относительное возрастание роли неферментирующих бактерий — синегнойной палочки и ацинетобактера — среди грамотрицательных возбудителей интраабдоминальной инфекции. Так, в 2012 г. доля *P. aeruginosa* составляла 29—30 %, а *Acinetobacter spp.* — 7—8 %, в 2013—2015 гг. — соответственно 35 и 15 %, опередив таких «традиционных» нозокомиальных патогенов, как клебсielli и кишечная палочка. Относительно снизилось значение других микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, энтеробактера и протей.

Установлено, что около 30 % штаммов *Klebsiella spp.* вырабатывали БЛРС. Отмечено стремительное нарастание резистентности к цефалоспоринам I—IV поколений у клебсielli за счет выработки БЛРС (около 60 % — в 2012—2013 гг. и 84,3 % — в 2014—2015 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.

У нозокомиальных штаммов *Klebsiella spp.* и *E. coli*, выделенных в 2014—2015 гг., выявлена высокая частота резистентности к гентамицину (75,2 и 53,9 % соответственно) и сравнительно невысокая активность амикацина (31,4 % нечувствительных штаммов) в отношении *Klebsiella spp.* К ципрофлоксацину были нечувствительными 38,1 % штаммов клебсielli 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* (51,0—51,3 % нечувствительных штаммов). К «Сульбактомаксу», цефепиму, имипенему и меропенему были

чувствительны все исследованные штаммы. Активность эртапенема 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 разной степени увеличение частоты резистентности к цефалоспорином III—IV поколения и гентамицину, появление и стремительное распространение резистентности к амикацину (от 0 до 23,3 % и от 1 до 14,7 % у клебсиеллы и кишечной палочки соответственно) и цiproфлоксацину (от 2,0 до 30,7 % и от 1,0 до 51,0 %).

Активность карбапенемов и защищенных цефалоспоринов III («Сульбактомакс») 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, к цiproфлоксацину — 36,6 %. Из аминогликозидов более высокая активность отмечена 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 и IV поколения «Сульбактомакса» и карбапенемов.

При сравнении данных о динамике резистентности нозокомиальных штаммов протея за исследуемый период установлено повышение частоты резистентности к цефотаксиму и цефтриаксону (но не к цефтазидиму), значительное нарастание резистентности к цiproфлоксацину (на 26,3 %) и амикацину (на 15,8 %) к 2014—2015 гг. по сравнению с 2012—2013 гг., при снижении частоты резистентности к гентамицину (на 12,5 %). При этом карбапенемы сохраняли активность в отношении 100 % нозокомиальных штаммов протея.

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

(цiproфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), цефепим, амикацин.

Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa*, выделенные в 2012—2013 гг., отличались высокой частотой резистентности ко всем классам антибиотиков. Из β-лактамов антибиотиков наибольшей активностью обладали меропенем, «Сульбактомакс» и цефтазидим, однако уровень резистентности к ним составил 41,4 и 39,0 % соответственно. Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa* также отличались высокой частотой резистентности к аминогликозидам: к гентамицину были нечувствительны 74,7 % изолятов, к амикацину — 41,4 %. Фторхинолоны также обладали невысокой активностью: 65,4 % штаммов синегнойных палочек были нечувствительны к цiproфлоксацину. За анализируемый период у нозокомиальных штаммов синегнойной палочки отмечено резкое нарастание частоты резистентности к цефтазидиму (на 21,6 %), амикацину (на 28,9 %) и цiproфлоксацину (на 46,9 %).

Нозокомиальные штаммы *Acinetobacter spp.* также характеризовались высокой частотой резистентности к разным классам антибиотиков. Более 90 % нозокомиальных ацинетобактеров, выделенных в 2012—2013 гг., были нечувствительны к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, гентамицину и амикацину, цiproфлоксацину и левофлоксацину, 100 % изолятов *Acinetobacter spp.* — к цефоперазону. Активность цефепима также была невысокой — 65,4 % штаммов обладали промежуточной резистентностью, 11,5 % были резистентны. Практически все штаммы *A. baumannii* были чувствительны к защищенному цефалоспорином III («Сульбактомакс»), имипенему, меропенему. При анализе динамики антибиотикорезистентности нозокомиальных *Acinetobacter spp.* за исследуемый период обращает на себя внимание значительное повышение частоты устойчивости к амикацину (на 54,2 %).

Значение *Enterococcus spp.* при тяжелой интраабдоминальной инфекции определяется не столько распространенностью данного возбудителя (около 5 %), сколько его резистентностью к наиболее часто назначаемым в клинике 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 цiproфлоксацину. Резистентность к хлорамфениколу составила 47,8 %. Выявлены единичные штаммы, нечувствительные

к гликопептидам: резистентність к ванкомицину составила лишь 1,9 %. Все штаммы были чувствительны к линезолиду.

Причинами распространенности нозокомиальной инфекции, вызванной *S. aureus*, являются относительно высокая вирулентность данного возбудителя и распространение метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA), которые отличаются особым механизмом резистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам [15, 34], MRSA-резистентностью ко всем  $\beta$ -лактамам антибиотикам, частой устойчивостью к другим классам антибиотиков (аминогликозидам, линкозамидам, макролидам, тетрациклам, фторхинолонам). Исследованные нозокомиальные штаммы *S. aureus* (включая MRSA) сохраняли 100 % чувствительность к линезолиду, ванкомицину и мупироцину. Высокой активностью в отношении данных штаммов также обладали фузидин и ко-тримоксазол (99,6 и 97,0 % чувствительных штаммов соответственно). Резистентность к рифампицину составила 20,3 %, а среди штаммов MRSA — 33,7 %, в то время как в 2012—2013 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 антибактериальных препаратов широкого спектра активности с учетом современных тенденций антибиотикорезистентности госпитальной микрофлоры. Это особенно важно в случаях развития тяжелого или критического состояния в результате инфекций с неустановленной этиологией. Антибиотикорезистентность среди грамотрицательных возбудителей интраабдоминальных инфекций является в настоящее время глобальной проблемой, существенно лимитирующей эффективность стандартных режимов эмпирической терапии, прежде всего цефалоспоринов и фторхинолонов. Антибактериальная терапия тяжелых интраабдоминальных инфекций в комплексном лечении у хирургических больных должна быть прежде всего 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 традиционно использовали комбинацию нескольких антибиотиков (пенициллины или цефалоспорины III, аминогликозид и антианаэробный препарат), то сегодня с позиций доказательной медицины и на основании собственных

наблюдений, антимикробный спектр защищенных сульбактамом цефалоспоринов III поколения («Сульбактомакс») и меропенема позволяет проводить эмпирическую монотерапию абдоминального сепсиса в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса. Преимущества монотерапии многие авторы объясняют простотой применения антибактериального препарата, снижением опасности развития токсических явлений в результате взаимодействия каждого из антибактериальных препаратов с другими препаратами и между собой [10, 30].

Учитывая возрастающую резистентность грамотрицательных возбудителей, в частности основных патогенов-возбудителей интраабдоминальных инфекций к цефалоспорином III и IV поколения, и высокую их чувствительность к защищенному цефтриаксону («Сульбактомаксу») нам представляется перспективным назначение защищенных сульбактамом цефалоспоринов III поколения («Сульбактомакс») и «Норзидима» — цефтазидим + сульбактам) в качестве стартовой АБТ при нетяжелой и средней тяжести интраабдоминальной инфекции. При тяжелой интраабдоминальной инфекции и абдоминальном сепсисе в качестве стартовой АБТ целесообразно применять комбинацию «Норзидима» с аминогликозидом и антианаэробом или защищенный сульбактамом цефалоспорин IV поколения «Норфепим» в качестве монотерапии. «Норфепим», сохраняющий активность в отношении продуцирующих  $\beta$ -лактамазы грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, можно рассматривать как препарат «резерва» для лечения нозокомиальной инфекции в ОРИТ.

Способами повышения эффективности АБТ могут быть:

- соблюдение строгого режима использования антибактериальных препаратов, назначение их только при наличии обоснованных показаний;
- оптимизация режима дозирования антибактериальных препаратов (доза, кратность приема, продолжительность курса лечения);
- использование обоснованных комбинаций антибактериальных препаратов с разным спектром антибактериальной активности;
- предварительное определение чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов к конкретным антибактериальным препаратам;
- учет предикторов неэффективной эрадикации;
- создание принципиально новых антибактериальных препаратов;
- создание вакцин, обеспечивающих активный иммунитет против болезни, вызываемой конкретным инфекционным агентом [30].

Статья опубликована при поддержке представительства Mili Healthcare Ltd в Украине.

Сбор материала, анализ результатов и написание статьи проводились авторами совместно.

## Література

- Алексеев Г. К. Проблема совершенствования антибактериальной терапии // *Клин. мед.* — 1999. — № 3. — С. 4—8.
- Андреева И. А., Рачина С. А., Петроченкова И. А. и др. Самостоятельное применение антимикробных препаратов населением: результаты многоцентрового исследования // *Клин. фармакол. и тер.* — 2002. — Вып. 11 (2). — С. 25—29.
- Антибиотики в амбулаторной практике: от редакции // *Клин. фармакол. и тер.* — 2000. — Вып. 9 (2). — С. 10—15.
- Белобородов В. Б. Современные подходы к совершенствованию антимикробной терапии тяжелых инфекций // *Клин. фармакол. и тер.* — 2005. — Вып. 14 (2). — С. 10—15.
- Белоусов Ю. Б., Грацианская А. Н., Татаринов П. А. и др. Применение азитромицина и омепразола в составе эрадикационных схем при хеликобактерной инфекции // *Фарматека.* — 2006. — Вып. 12. — С. 10—16.
- Белькова Ю. А., Рачина С. А. Современные подходы к оптимизации антибактериальной терапии в многопрофильных стационарах: мировые тенденции и отечественный опыт // *Клин. фармакол. и тер.* — 2012. — Вып. 21 (2). — С. 31—40.
- Блинков И. Л. Проблема *Helicobacter pylori*: миф и реальность // *Клин. мед.* — 1997. — Вып. 12. — С. 71—74.
- Гельфанд Б. Р. // *Инфекции и антимикробная терапия.* — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 69—70.
- Гинцбург А. Л., Романова Ю. М. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина // *Микробиол.* — 2011. — № 3. — С. 99—109.
- Ефименко Н. А., Яковлев С. В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций // *Consilium medicum.* — 2004. — № 6 (1).
- Ильина Т. С., Романова Ю. М., Гинцбург А. Л. Система коммуникаций у бактерий и их роль в патогенности // *Мол. генет. микробиол., вирусол.* — 2006. — № 3. — С. 22—29.
- Киселева К. А. Антибиотики как угроза // *Коммерсант. Власть.* — 2000. — 25. — С. 40—42.
- Маев И. В., Самсонов А. А., Голубев Н. Н. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* // *Фарматека.* — 2012. — № 2. — С. 11—16.
- Мироджев Г. К., Мансурова Ф. Х., Ишанкулова Д. М. Клиническое значение генотипирования *Helicobacter pylori* // *Клин. мед.* — 2008. — Вып. 12. — С. 8—12.
- Сидоренко Е. В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов // *Клин. фармакол. и тер.* — 2004. — Вып. 13 (2). — С. 16—26.
- Сидоренко С. В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия // *Рус. мед. журн.* — 1998. — № 6 (11). — С. 717—725.
- Сидоренко С. В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди грамположительных микроорганизмов и перспективы их преодоления // *Клин. фармакол. и тер.* — 2006. — 15 (2). — С. 7—13.
- Сидоренко С. В., Тишков В. И., Иванов Д. В., Черкашин Е. А. Устойчивость к карбапенемам — угроза прорыва «последней линии обороны» // *Клин. фармакол. и тер.* — 2005. — Вып. 14 (2). — С. 16—20.
- Синопальников А. И., Андреева И. В., Стецюк О. У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ // *Клин. мед.* — 2012. — № 3. — С. 23—29.
- Страчунский Л. С., Козлов Е. Н. Современная антимикробная химиотерапия. — М., 2002.
- Страчунский Л. С. Состояние антибиотикорезистентности в России // *Клин. фармакол. и тер.* — 2000. — Вып. 9 (2). — С. 6—9.
- 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. — N 5 (1). — P. 35—46.
- Ушкалова Е. А., Хубиева М. Ю., Власов А. М., Глаголев С. В. Проблемы качества, эффективности и безопасности антимикробных средств // *Клин. фармакол. и тер.* — 2009. — Вып. 18 (5). — С. 14—18.
- Черешнев В. А., Морова А. А., Рямзина И. Н. Биологические законы и жизнедеятельность человека (метод многофункциональной восстановительной биотерапии). — Россия, Чехия, 2000.
- Черешнев В. А., Циммерман Я. С., Морова А. А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы «макроорганизм-эндосимбионтные бактерии», выработанной в процессе эволюции и естественного отбора // *Клин. мед.* — 2001. — № 9. — С. 4—8.
- Яковлев В. П., Изотова Г. Н., Буданов С. В. Клиническая фармакология нового фторхинолона — левофлоксацина // *Клин. фармакол. и тер.* — 2002. — Вып. 11 (1). — С. 86—90.
- Яковлев С. В. Современный взгляд на антибактериальную терапию // *Consilium medicum. Экстра-выпуск.* — 2002. — С. 14—17.
- Яковлев С. В. // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2002. — № 3. — С. 2—8.
- Яковлев С. В. Меропенем. Взгляд на значение препарата при жизнеугрожающих инфекциях // *Инфекции и антимикроб. терапия.* — 2000. — № 1. — С. 3—6.
- Яковлев С. В. Программы микробиологической диагностики и антибактериальной терапии сепсиса // *Инфекции и антимикроб. терапия.* — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 73.
- Chey W. D., Fisher L., Barnett J. et al. Low-versus high-dose azithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 12 (12). — P. 1263—1267.
- Cotar A. I., Dinu S., Cyfiriu M. C. et al. Screening of molecular markers of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical infection // *Roum. Biotech. Letters.* — 2008. — Vol. 13 (3). — P. 3765—3770.
- Davies D. G., Marques C. N. H., Geesey G. G. Exopolysaccharide production in biofilms: subtraction activation of alginate gene expression by *Pseudomonas aeruginosa* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1993. — Vol. 59. — P. 1181—1186.
- Edwards J. Meropenem: a microbiological overview // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1995. — Vol. 36 (suppl A). — P. 1—17.
- Figlioni 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 VA // 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, Sept 26—9, 1999.
- 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. — Vol. 16 (11). — P. 789—796.
- Jacoby G. A. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 1997. — Vol. 11. — P. 875—887.
- Kuti J., Florea N., Nightingale C., Nicolau D. Pharmacodynamics of meropenem and imipenem against Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii, and *Pseudomonas aeruginosa* // *Pharmacother.* — 2004. — Vol. 24. — P. 8—15.
- Lazar V., Chifiriuc M. C. Medical significance and new tyrhapeutical strategies for biofilm associated infections // *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* — 2010. — Vol. 69 (3). — P. 125—138.
- Nista E. E., Candelli M., Zocco M. A. et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1985—1990.
- Nordmann P., Poirel L. Emerging carbapenemes in aerobic bacteria // *Clin. Microb. Infect.* — 2001. — N 7 (suppl. 1). — P. S59.
- Paterson D. L. [abstract]. 21st ICC, Birmingham, 1999.
- Peitz U., Sulliga M., Wolle K. et al. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure-line therapies in a randomized study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 315—322.
- Rello J., Ollendorf D. A., Oster G. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database // *Chest.* — 2002. — Vol. 122 (6). — P. 2115—2122.
- Solomkin J., Choe K., Christou N. et al. Results of prospective randomized triple-blind study of complicated intraabdominal infection // *Clin. Microb. Infect.* — 2001. — N 7 (suppl. 1). — P. 1460.
- Vincent J. L., Bihardi D. J., Suter P. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee // *JAMA.* — 1995. — Vol. 274 (8). — P. 639—644.



**В. В. Бойко, Ю. В. Іванова, О. А. Головіна**

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», Харків

## АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ ІНФЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

У роботі наведено дані щодо динаміки антибіотикорезистентності основних збудників тяжкої інтраабдомінальної інфекції у хворих, які лікувалися в клініці Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України з 2012 до 2015 р. На підставі постійного моніторингу мікрофлори хворих створено «мікробіологічний паспорт» стаціонару в цілому, а також кожного відділення зокрема. Для стартової терапії інтраабдомінальної інфекції антибіотики призначають на підставі епідеміологічних даних про поширеність та антибіотикорезистентність збудників інфекцій певної локалізації. Враховуючи зростання резистентності грамнегативних збудників, а саме основних патогенів інтраабдомінальних інфекцій до цефалоспоринов III і IV покоління, та високу їх чутливість до захищеного цефтріаксону («Сулбактомаксу»), перспективним є призначення захищених сульбактамом цефалоспоринов III покоління («Сулбактомаксу» і «Норзидиму» — цефтазидим та сульбактам) як стартової антибактеріальної терапії у разі нетяжкої та середньої тяжкості інтраабдомінальної інфекції. У разі тяжкої інфекції, абдомінального сепсису як стартову антибактеріальну терапію доцільно використовувати комбінацію «Норзидиму» з аміноглікозидом та антианаеробом або захищений сульбактамом цефалоспорин IV покоління («Норфепім») навіть у монотерапії. «Норфепім» можливо розглядати як препарат «резерву» для лікування нозокоміальної інфекції у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, інтраабдомінальна інфекція, антибактеріальна терапія, «Сулбактомакс», «Норзидим», «Норфепім».

**V. V. Bojko, Yu. V. Ivanova, O. A. Golovina**

SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MAJOR INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS AGENTS (LITERATURE REVIEW AND ORIGINAL STUDY)

The analysis of antibiotic resistance dynamic of main pathogens causing severe intra-abdominal infections in patients treated in Institute of General and Emergency Surgery during 2012—2015 years is performed in the article. The «microbiological passport» of clinic in general as well as each department was created, based on permanent monitoring of the microflora detected in patients. Epidemiological data on the prevalence and antimicrobial resistance of bacterial pathogens with certain localization was used for prescribing antibiotics for the initial treatment of intra-abdominal infection. With respect to the growing Gram-negative pathogens antibiotic resistance, particularly of the main pathogens causing intra-abdominal infections to cephalosporins of III and IV generation and their high sensitivity to protected ceftriaxone (*Sulbactomax*) prescribing of III generation cephalosporins protected with sulbactam (*Sulbactomax* and *Norzidim* — ceftazidime and sulbactam) in initial antibacterial therapy for mild and moderately severe intra-abdominal infections seems to be perspective. For the treatment of severe intra-abdominal infections, abdominal sepsis using of Norzidim in combination with an aminoglycoside and antianaerobic antimicrobial drug or protected cephalosporin of IV generation (*Norfepim*) even in monotherapy should be used for initial treatment. Norfepim was mentioned as a «reserve» antimicrobial drug for the treatment of nosocomial infections in the ICU.

**Key words:** antibiotic resistance, intra-abdominal infections, antibacterial therapy, *Sulbactomax*, *Norzidim*, *Norfepim*. □