

УДК 616-089-06:616.94]+615.281.9+615.33

© А. Н. НЕСТЕРЕНКО<sup>1</sup>, Т. И. ВОРОБЬЕВА<sup>2</sup>, Т. И. КОЛЕСНИКОВА<sup>2</sup>, Ю. В. ЩЕРБИНА<sup>2</sup>, И. Н. БОЙЦУН<sup>2</sup>,  
Е. Н. ХАРЧЕНКО<sup>2</sup>, А. Г. СИХАРУЛИДЗЕ<sup>2</sup>, Н. Д. БЕВЗ

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького<sup>1</sup>,  
Коммунальное лечебно-профилактическое учреждение "Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение" (КЛПУ ДОКТМО)<sup>2</sup>

## Антибиотикорезистентность и выбор тактики противомикробной терапии хирургического сепсиса

A. N. NESTERENKO<sup>1</sup>, T. I. VOROBYOVA<sup>2</sup>, T. I. KOLESNIKOVA<sup>2</sup>, YU. V. SHCHERBINA<sup>2</sup>, I. N. BOYTSUN<sup>2</sup>,  
E. N. KHARCHENKO<sup>2</sup>, A. H. SIKHARULIDZE<sup>2</sup>, N. D. BEVZ

Donetsk National Medical University<sup>1</sup> by M. Horkyi  
Municipal Health Care "Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Formation" (MHCE DR Establishment MF)<sup>2</sup>

### THE ANTIBIOTIC RESISTANCE AND THE CHOICE OF TACTICS OF THE ANTIMICROBIAL TREATMENT OF SURGICAL SEPSIS

В ходе нерандомизированного ретроспективного исследования проведен эпидемиологический анализ данных локального микробиологического мониторинга (ЛММ) возбудителей госпитальной инфекции и хирургического сепсиса, выявлены тренды их антибиотикорезистентности в 1100-коечном многопрофильном КЛПУ "Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение" за период 2003–2012 гг. В ходе проспективного нерандомизированного когортного обсервационного клинического исследования в указанный период у 110 пациентов, которым были выполнены неотложные операции по устранению источника хирургического сепсиса, обоснован выбор препаратов и тактики антибактериальной терапии с учетом данных ЛММ. Обоснованы варианты режимов и способов противомикробной терапии, критерии её начала и прекращения, критерии выбора и оценки её эффективности на основе определения уровня прокальцитонина в сыворотке крови.

In a nonrandomized retrospective clinical trial the epidemiological analysis of local microbiological monitoring (LMM) of agents of hospital infections and surgical sepsis was conducted. We identified the trends of antimicrobial resistance in 1100-bed multidisciplinary MHCE Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Formation for the periods of 2003–2012. In a prospective non-randomized cohort observational clinical trial in the same period in 110 patients who underwent emergency surgery to remove a source of surgical sepsis we justified the choice of antibiotics, the tactics of antibiotic therapy based on LMM data. The variants of antibiotic treatment regimens and methods of antibiotic therapy, the criteria for initiation and termination of antibiotic treatment, the criteria for the selection and evaluation of its effectiveness by determining the level of procalcitonin in the blood serum was grounded.

**Постановка проблемы и анализ последних исследований и публикаций.** Адекватный конкретной клинической ситуации и своевременный старт внутривенной эмпирической антибиотикотерапии (АБТ) имеет принципиально важное значение для снижения числа осложнений, сроков и стоимости лечения, риска летального исхода при хирургическом сепсисе в комплексе интенсивной терапии (ИТ) [2–5, 11, 14, 16, 17, 21]. Всемирная катастрофа антибиотикорезистентности делает беззащитным человечество перед лицом смертельно опасных инфекций и госпитальных инфекционных осложнений. Можно предположить, что степень чувствительности клинически значимых патогенов-возбудителей госпитальной хирургической инфекции и сепсиса является

ведущим фактором выбора тактики АБТ [5, 6, 10–12, 15, 18, 20, 21].

**Материалы и методы.** С целью обоснования выбора тактики противомикробной терапии хирургического сепсиса проведен анализ локального микробиологического мониторинга (ЛММ) в многопрофильном 1100-коечном ДОКТМО за период 2003–2012 гг. с определением чувствительности к антибиотикам (АБ) 9163 изолятов патогенов-возбудителей госпитальной инфекции (ВГИ). Микробиологические исследования крови, мочи, отделяемого ран, дренажей проведены на автоматической системе VITEK<sup>®</sup> 2 compact (bioMerieux Inc, France). 110 пациентов (18–77 лет, женщин – 53, мужчин – 57) с хирургическим сепсисом (ХС),

вследствие перитонита (34), гнойников брюшной полости (27), забрюшинной флегмоны (10), гнило-стного парапроктита (17), флегмоны мягких тканей (22) были исследованы на этапах интенсивной терапии (ИТ). Диагностика, ИТ ХС, септического шока (СШ) по SSC Guidelines [9, 21]. Протокол лечения: хирургическая санация/устранение очага инфекции; АБ-терапия (АБТ); антисептики; волевическая, респираторная, вазопрессорная, инотропная, метаболическая, нутритивная, иммунотропная поддержки. 38 пациентам с анемией ( $Hb < 70$  г/л) проводили экстракорпоральную АБТ (ЭКАБТ) по методике авторов [1, 2, 7, 8]. 37 пациентов, сопоставимых по патологии, степени тяжести, полу, возрасту получали аналогичные АБ в аналогичных дозах, но путем болюсного внутривенного введения. 35 больным ХС проводили комбинированную стартовую эмпирическую АБТ путем пролонгированных инфузий карбапенемов (КП) в сочетании с линезолидом/гликопептидом, коломицином /аминогликозидом (АГ), рифампицином / в зависимости от вида предполагаемой флоры под контролем уровня прокальцитонина (ПКТ) [2, 3, 13, 15, 19, 22].

**Результаты исследований и их обсуждение.** В 2003–2012 гг. в отделениях хирургического профиля (ОХП) ДОКТМО среди изолятов ВГИ преобладала Гр(-) флора:  $53 \pm 0,019$  (52–54,35) % с доминированием Enterobacteriaceae и лидерством E. Coli. 2-е место в 2004–2011 г. занимали Гр(+) Enterococcus, но в 2012 г. на 2-ю позицию вышла группа неферментирующих Гр(-) бактерий (НГОб): P. aeruginosa + Acinetobacter spp. + Pseudomonas/Sphingomonas spp. + Moraxella spp. со стремительно нарастающей АБ-резистентностью (АБР). 4-ю позицию рейтинга занимают Гр(+) Staphylococcus. В 2003–2012 гг. по ОХП ДОКТМО отмечен рост АБР патогенов, что свидетельствует о селекции полирезистентных госпитальных штаммов возбудителей ХС.

В 2003–2012 гг. ЛММ выявлял стабильно высокую чувствительность E. coli к меропенему, имипенему, колистину при значительных колебаниях в различные периоды чувствительности к цефалоспорином (ЦС) II–III, фторхинолонам (ФХ) II–III–IV, АГ II–III. Чувствительность E. coli к гентамицину колебалась от 86 % (2003) до 3 % (2006) с ростом до 79,2 % (2010). Отмечено падение чувствительности E. coli к амикацину до 13 % (2006) с ростом до 96,2 % (2011). P. aeruginosa демонстрировала в 2003–2012 гг. четкую тенденцию к снижению чувствительности к имипенему: с 78,9 до 22,5 % (!), меропенему: с 78 до 46,8 % (!); коломицину (с 100 до 71,4 %), АГ (гентамицину: с 59,1 до

13 %; амикацину: с 81 до 35 %), ФХ, ЦС. ЛММ выявил значительную АБР у E. faecalis. Наиболее эффективными были: в 2006–2010 гг. – тейкопланин, в 2010–2012 гг. – ампициллин, ванкомицин, линезолид со снижением чувствительности E. faecalis ко всем ФХ. Staphylococcus aureus оставался актуальным возбудителем мезенхимального госпитального ХС в ДОКТМО с высокой чувствительностью к большинству АБ при доле его оксациллин-резистентных штаммов в  $25,9 \pm 3,36$  (23–28) %.

Из 110 пациентов ДОКТМО с манифестным ХС, которым удалось исследовать гемокультуры до АБТ, положительными они были лишь у  $6,25 \pm 2,15$  (4,16–12,5) %.

С учетом данных ЛММ АБТ ХС проводили по деэскалационной схеме со стартовым эмпирическим назначением КП, в том числе в комбинации с колистином, линезолидом, гликопептидами (ГП), АГ (по клинической ситуации). В условиях роста АБР и полирезистентности доминирующих госпитальных патогенов-возбудителей ХС при неэффективности традиционной АБТ предпочтение отдавали методике направленного транспорта АБ для создания высокой концентрации АБ в очаге инфекции – ЭКАБТ с применением КП, защищенных  $\beta$ -лактамов, колистина, АГ, ГП, в том числе у пациентов с тяжелой анемией при ХС с использованием в качестве “клеток-контейнеров” для АБ донорских отмытых эритроцитов (ДОЭ) [2, 7, 8]. Использовали пролонгированные инфузии карбапенемов, защищенных  $\beta$ -лактамов, линезолида, коломицина [2, 8].

Для выбора АБ, адекватного степени агрессивности инфекции, использовали ПКТ-тест. У пациентов с клинически манифестным ХС уровень  $2,0 \leq \text{ПКТ} \leq 4,49$  нг/мл соответствовал сепсису;  $6,27 \leq \text{ПКТ} \leq 42,91$  нг/мл – тяжелому сепсису, достигая 100 нг/мл и более при септическом шоке (у здоровых ПКТ: 0–0,046 нг/мл). При достижении уровня  $\text{ПКТ} \leq 0,25$  нг/мл АБТ прекращали.

Ранняя стартовая эмпирическая АБТ по деэскалационной схеме с выбором АБ-препарата по результатам ЛММ; внедрение методик продленной АБТ, ЭКАБТ с ДОЭ у пациентов с анемией при тяжелом ХС позволило статистически значительно снизить шансы и риски летального исхода в сопоставлении с группой сравнения – отношение рисков (RR) = 2,17 (95 % ДИ: 1,13–4,16),  $p=0,026$ ; отношение шансов (OR) = 0,29 (95 % ДИ: 0,11–0,79),  $p=0,025$ ;  $\chi^2=5,01$ .

**Выводы.** 1. Постоянный локальный микробиологический мониторинг госпитальной флоры хирургических стационаров выявляет как клиничес-

ки значимые патогены-возбудители госпитальной инфекции, так и степень резистентности патогенов к АБ-препаратам и, по сути, служит главным аргументом в выборе препарата/комбинации препаратов и тактики антибиотикотерапии.

2. Следует неукоснительно выполнять положения приказа МЗ Украины от 04.04.2012 № 236; составлять локальные формулярные списки антибиотиков и внедрять ротационные схемы антибио-

терапии в конкретных хирургических стационарах на основании данных локального микробиологического мониторинга.

3. Данные прокальцитонинового теста, выполняемого в пределах 120 мин, позволяют оперативно обосновать степень агрессивности ранней стартовой эмпирической антибактериальной терапии и её методику, а также аргументировать принятие решения о прекращении антибактериальной терапии.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карпушина И. А. Применение методики направленного транспорта лекарственных веществ в клинической практике / И. А. Карпушина, Т. Ф. Стеблева, Е. Ю. Бонитенко // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2004. – № 5 (120). – С. 404–408.
2. Клинико-микробиологическое обоснование тактики противомикробной терапии хирургического сепсиса / А. Н. Нестеренко, Т. И. Воробьева, Ю. В. Щербина [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2012. – № 1(д). – С. 360–364.
3. Кулабухов В. В. Современные возможности преодоления антибактериальной резистентности у грамотрицательных микроорганизмов / В. В. Кулабухов, А. Г. Чижов, А. Н. Кудрявцев // Приложение к журналу Consilium medicum. Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 21–26.
4. Наказ МОЗ України від 04.04.2012 № 236 “Про організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів”.
5. Наказ МОЗ України від 05.04.2007 № 167 “Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”.
6. Нестеренко А. Н. Выбор антибактериальной терапии хирургического сепсиса с учетом региональных особенностей роста резистентности его основных возбудителей / А. Н. Нестеренко // Медицина неотл. состояний. – 2010. – № 5 (30). – С. 83–89.
7. Нестеренко А. Н. Обоснование альтернативной технологии экстракорпоральной антибиотикотерапии с использованием донорских отмытых эритроцитов у пациентов с анемией при тяжелом хирургическом сепсисе / А. Н. Нестеренко, В. И. Черный, Ф. И. Гольмамаедов // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3–4 (11–12). – С. 248–257.
8. Нестеренко О. М. Принципи діагностики та інтенсивної терапії хірургічного сепсису : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.01.30 “Анестезіологія та інтенсивна терапія” / О. М. Нестеренко. – Донецьк, 2011. – 39 с.
9. 2001 SCCM/ ESICM/ ACCP/ ATC/ SIS International Sepsis Definitions Conference/ M. M Levy, J. C. Marshall, M. P.Fink [et al.] // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31 (4). – P. 1250–1256.
10. Abad C. L. Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock – When Are Two Drugs Better Than One? / C. L. Abad, A. Kumar, N. Safdar // Crit. Care Clin. – 2011. – Vol. 27. – P. 1–27.
11. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality/A. Diaz-Martin, M. L. Martinez-Gonzalez, R. Ferrer [et al.] // Critical Care. – 2012. – Vol. 16. – P. 223.
12. Arias C. A. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century – a clinical super-challenge/ C. A. Arias // N. Engl. J. Med. – 2009. – 360(5). – P. 439–443.
13. Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role / J. A. Roberts, J. Paratz, E. Paratza [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2007. – Vol. 30. – № 1. – P. 11–18.
14. Daniel R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist’s perspective) / R. Daniel // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66 (Suppl 2). – P. 11–23.
15. Does prolonged  $\beta$ -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials/ P. D. Tamma, N. Putcha, Y. D. Suh [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 11. – P. 181–194.
16. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis/ A. Kumar, R. Zarychanski, B. Light [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38(9). – P. 1773–1785.
17. Empiric Combination Antibiotic Therapy Is Associated with Improved Outcome against Sepsis Due to Gram-Negative Bacteria: a Retrospective Analysis / S. T. Micek, E. C. Welch, J. Khan [et al.] // Antimicrobial Agents And Chemotherapy. – 2010. – Vol. 54. – № 5. – P. 1742–1748.
18. Gootz T. D. The global problem of antibiotic resistance/ T. D. Gootz // Crit. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 30(1). – P. 79–93.
19. Kibe S. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care/ S. Kibe, K. Adams, G. Barlow // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66 (Suppl 2). – P. 33–40.
20. Retrospective study of prolonged versus intermittent infusion piperacillin-tazobactam and meropenem in intensive care unit patients at an academic medical center/ R. J. Dow, W. E. Rose, B. C. Fox [et al.] // Infectious Diseases in Clinical Practice. – 2011. – Vol. 19(6). – P. 413–417.
21. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012/ R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41. – № 2. – P. 580–637.
22. Taccone F. S. Continuous infusion of meropenem in critically ill patients: practical considerations/ F. S. Taccone // Critical Care 2012. – Vol. 16. – P. 444.

Получено 23.01.13