

Актуальные аспекты сепсиса

К. П. ГРУВЕР, В. Б. БЕЛОБОРОДОВ, Т. Н. КУЗЬМЕНКО

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Actual Aspects of Sepsis

K. P. GRUVER, V. B. BELOBORODOV, T. N. KUZMENKO

Russian Academy of Postgraduate Medical Training, Moscow

Проанализировали все случаи сепсиса, сопровождавшиеся бактериемией, выявленные в ГКБ им. С. П. Боткина в период с 2000 по 2007 гг. Проведена оценка источников бактериемии, этиологическая структура возбудителей и их чувствительность к антибактериальным препаратам. Всего в исследование включены 256 больных сепсисом, проанализирована чувствительность к антибиотикам 227 бактерий, выделенных из крови больных сепсисом. Более половины всех источников инфекции составили органы дыхания и брюшной полости. Выявлена чувствительность всех грамположительных возбудителей к ванкомицину и линезолиду, подавляющее большинство энтерококков оказались чувствительными к карбапенемам и цефепиму.

Ключевые слова: сепсис, бактериемия, чувствительность к антибиотикам.

Cases of sepsis with bacteriemia detected in the S. P. Botkin State Clinical Hospital within 2000–2007 were analysed. The sources of the bacteriemia, the etiological pattern of the pathogens and their susceptibility to antibacterials were estimated. The study enrolled 256 patients with sepsis. The antibiotic susceptibility of 227 isolates from the blood samples was tested. More than a half of the infection sources was detected in the organs of the respiratory tract and abdominal cavity. All the grampositive pathogens were susceptible to vancomycin and linesolid. The overwhelming majority of the enterococcal isolates proved to be susceptible to carbapenem and cefepim.

Key words: sepsis, bacteriemia, antibiotic susceptibility.

Введение

Сепсис — одна из сложных проблем современной медицины, актуальность которой определяется ростом количества больных, высокой летальностью и большими экономическими затратами, связанными с лечением [1]. В России, в силу отсутствия единых общепринятых критериев диагностики сепсиса, сводные статистические данные по сепсису отсутствуют. Однако, по данным разных авторов, летальность варьирует от 20 до 40%, а в случае развития инфекционно-токсического шока достигает 80% [2, 3]. В США ежегодное количество больных сепсисом достигает 751000 человек, средние затраты на лечение одного случая тяжёлого сепсиса составляют, примерно, \$22100 [4].

При сепсисе выделение бактерий из крови является одним из важнейших диагностических критериев. Идентификация возбудителя и определение чувствительности к антибиотикам позволяет оптимизировать эмпирический режим антибактериальной терапии, проводить деэскалацию

антибактериальной терапии (АБТ), более точно прогнозировать её продолжительность, снизить экономические затраты, связанные с применением антибиотиков. Информация об актуальных источниках инфекции позволяет оптимизировать поиск причины бактериемии.

Многообразие клинических проявлений сепсиса в сочетании с недостаточной определённостью самого понятия привело к его широкой терминологической трактовке.

В современном виде сепсис определяется как патологический процесс, основой которого является генерализованная воспалительная реакция организма на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [5–7].

Цель настоящего исследования было определение актуальных источников инфекции у больных сепсисом с подтверждённой бактериемией и оценка чувствительности выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам *in vitro*.

Материал и методы

Изучена клиническая и лабораторная документация всех ($n=256$) пациентов с сепсисом, подтвержденным выделением возбудителей из крови, находившихся на лечении в ГКБ им. С. П. Боткина в 2000–2007 гг. Во избежание повторного учета одних и тех же микроорганизмов, учитывался только пер-

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 123995 Москва, Баррикадная ул., 2/1, РМАПО

вый эпизод бактериемии. Посев крови осуществлялся во флаконы со стандартизованными средами. Для первичной инкубации использовалась автоматизированная система длительного мониторинга BacT/ALERT 3D (bioMerieux, Франция). Исследование положительных гемокультур проводили по общепринятой схеме: высев на плотные питательные среды (5% кровяной агар, желточно-солевой и энтерококкагар, среды Эндо и Сабуро) с последующим выделением чистой культуры и идентификацией.

Для идентификации микроорганизмов по биохимическим признакам применяли наборы BBL CRYSTAL Identification Systems Enteric/ Nonfermenter ID Kit («Becton Dickinson», США). Определение чувствительности выделенных патогенов к антибактериальным препаратам проводили методом диффузии в агар с использованием дисков. Для установления достоверности разницы полученных результатов в сравниваемых группах использовался непараметрический критерий χ^2 -квadrat.

Результаты исследования

Всего выявлено 256 случаев сепсиса, сопровождавшегося бактериемией: 158 мужчин в возрасте 16—84 лет (медиана — 47 лет) и 98 женщин в возрасте 15—95 лет (медиана — 53 года). Наиболее актуальные источники инфекции у больных сепсисом представлены на рис. 1.

Наиболее частым источником инфекции оказались органы дыхания и брюшной полости, а затем в нисходящем порядке: кожа и мягкие ткани, сердце и крупные сосуды, органы мочеиспускания, центральная нервная система и ЛОР-органы. Наиболее частым видом инфекции органов брюшной полости оказался перитонит, развившийся вследствие деструктивных процессов в органах брюшной полости и забрюшинного пространства (кишечная непроходимость, панкреонекроз и т. д.). Основным видом инфекции органов дыхания была пневмония (>90% случаев). Важнейшими инфекциями кожи и мягких тканей были пролежни, подкожные и межмышечные абсцессы. Бактериальный эндокардит преобладал среди других очагов сердечно-сосу-



Рис. 1. Основные источники инфекции (в %) у 256 больных сепсисом.

дистой системы. Другими причинами инфекции были центральные катетеры, артерио-венозная фистула, тромбоз, тромбоз вен, тромбоз артерий. Основной причиной инфекций органов мочеполовой системы был пиелонефрит. Важнейшим видом инфекции центральной нервной системы был гнойный менингоэнцефалит, развившийся в качестве самостоятельного заболевания или осложнения острой черепно-мозговой травмы.

Проанализирована этиология бактериемии у больных сепсисом с различными источниками инфекции (рис. 2).

Из крови пациентов с сепсисом и источником инфекции в органах дыхания наиболее часто выделяли стафилококки, которые составили около половины всех возбудителей; Enterobacteriaceae и неферментирующие бактерии выделяли, примерно, с одинаковой частотой. У больных с сепсисом и источником в органах брюшной полости наиболее часто выделяли энтеробактерии и стафилококки, при инфекциях кожи и мягких тканей — стафилококки, энтеробактерии и стрептококки. При инфекциях сердечно-сосудистой системы (ССС) — *S.aureus*, которые составили около 50% всей грамположительной флоры. Схожая картина преобладания грамположительной флоры отмечалась у пациентов с инфекциями центральной нервной системы (ЦНС), однако среди грамотрицательных возбудителей у них преобладали энтеробактерии, которые выделяли в три раза чаще, чем не-

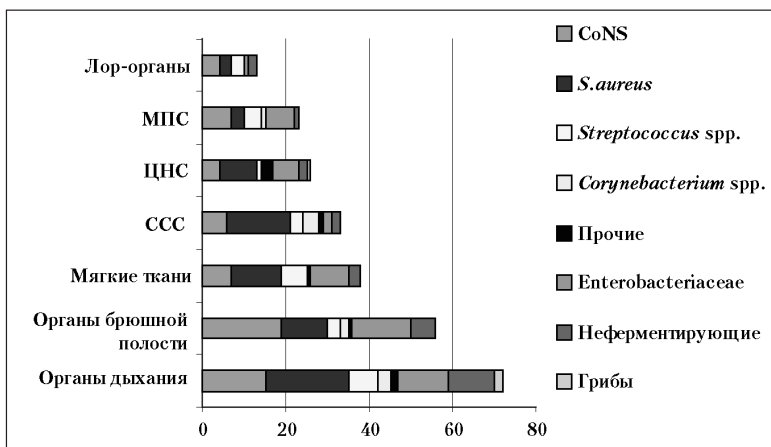
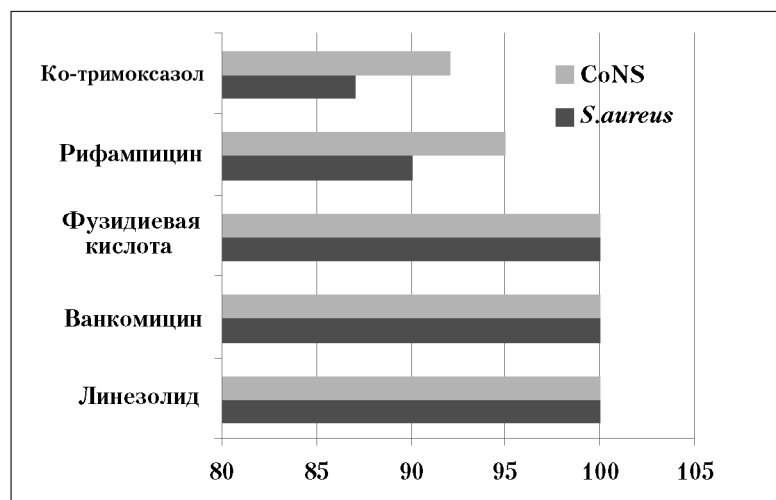


Рис. 2. Возбудители и источники инфекции у больных с бактериемией и сепсисом.

* — органы брюшной полости.

Таблица 1. Количество резистентных и чувствительных к оксациллину штаммов *S.aureus* и коагулазонегативных стафилококков (CoNS)

Возбудитель	Резистентные к оксациллину		Чувствительные к оксациллину		Всего <i>n</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>S.aureus</i>	45	70	19	30	64
CoNS	18	34	35	66	53

**Рис. 3. Чувствительность к антибиотикам *S.aureus* и коагулазонегативных стафилококков *in vitro* (в %).**

ферментирующую флору. Возбудители бактериемии при источнике инфекции в ЛОР-органах были малочислены и в равных пропорциях были представлены стафилококками, стрептококками и грамотрицательными бактериями. У пациентов с источником инфекции в мочеполовой системе (МПС) одинаково часто выделяли энтеробактерии, стафилококки и энтерококки.

Проведено изучение чувствительности к антибактериальным препаратам 227 (139 грамположительных и 88 грамотрицательных) штаммов возбудителей бактериемии. В табл. 1 представлены результаты изучения стафилококков.

Установлено, что среди изученных штаммов *S.aureus* около 70% резистентны и могут быть отнесены к т. н. метициллинорезистентным штаммам золотистого стафилококка (MRSA). Определение чувствительности стафилококков к оксациллину является важнейшим тестом и в случае резистентности указывает на невозможность применения других бета-лактамов и необходимость

использования ванкомицина или линезолида для лечения инфекций, вызванных такими штаммами. Среди коагулазонегативных стафилококков резистентность к оксациллину выявлялась существенно реже (34%). В отношении не бета-лактамовых антибиотиков чувствительность штаммов коагулазонегативных и золотистых стафилококков была практически одинаковой к ванкомицину или линезолиду и фузидиевой кислоте, однако в отношении рифампицина и триметоприма/сульфаметоксазола (ко-тримоксазола) чувствительность коагулазонегативных стафилококков была ниже (рис. 3).

В табл. 2 представлены результаты определения чувствительности стрептококков, показавшие высокую чувствительность к линезолиду, ванкомицину и бета-лактамовым антибиотикам. Появление стрептококков с промежуточной резистентностью и резистентных к меропенему, цефамандолу и доксициклину свидетельствует о необходимости включения в подгруппу энтерококков (стрептококков группы D), которые отличаются от всех других стрептококков сниженной чувствительностью к бета-лактамовым антибиотикам (цефалоспорином и карбапенемам).

Чувствительность к антибиотикам грамотрицательных бактерий представлена в табл. 3—7.

Наиболее частыми из энтеробактерий были клебсиеллы (см. табл. 3). Сниженная чувствительность к цефалоспорином III поколения и аминогликозидам свидетельствует о высокой вероятности выработки БЛРС у подавляющего большинства (83—87%) клебсиелл, что позволяет интерпретировать их как преимущественную нозокомиальную микрофлору. Механизм сцеплен-

Таблица 2. Чувствительность штаммов *Streptococcus spp.* к изученным антибиотикам

Антибиотики	Ч	УР	Р
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Линезолид	22 (100)	0	0
Ванкомицин	22 (100)	0	0
Доксициклин	13 (59)	4 (18)	5 (23)
Цефамандол	15 (68)	2 (9)	5 (23)
Цефаклор	7 (32)	10 (45)	5 (23)

Примечание. Ч — чувствительные; УР — умеренно резистентные; Р — резистентные.

Таблица 3. Чувствительность штаммов *K.pneumoniae* (n=23) к изученным антибиотикам

Антибиотики	Ч	УР	Р
	n (%)	n (%)	n (%)
Имипенем	23 (100)	0	0
Меропенем	23 (100)	0	0
Цефепим	21 (91)	2 (9)	0
Цефтриаксон	4 (17)	17 (74)	3 (13)
Цефтазидим	3 (13)	17 (74)	3 (13)
Гентамицин	3 (13)	15 (65)	5 (22)
Амоксиллин/клавуланат	3 (13)	17 (74)	3 (13)

Таблица 4. Чувствительность штаммов *Enterobacter spp.* (n=12) к изученным антибиотикам

Антибиотики	Ч	УР	Р
	n (%)	n (%)	n (%)
Имипенем	12 (100)	0	0
Меропенем	12 (100)	0	0
Цефепим	9 (75)	2 (17)	1 (8)
Амикацин	7 (58)	2 (17)	3 (25)
Цефтазидим	3 (25)	2 (17)	7 (58)
Цефоперазон	6 (50)	2 (17)	4 (33)

Таблица 5. Чувствительность штаммов *Serratia spp.* (n=10) к изученным антибиотикам

Антибиотики	Ч	УР	Р
	n (%)	n (%)	n (%)
Имипенем	10 (100)	0	0
Меропенем	10 (100)	0	0
Цефепим	8 (80)	1 (10)	1 (10)
Амикацин	7 (70)	1 (10)	2 (20)
Цефтазидим	4 (40)	3 (30)	3 (30)
Цефтриаксон	8 (80)	1 (10)	1 (10)
Цефоперазон	9 (90)	0	1 (10)

Таблица 6. Чувствительность штаммов *E.coli* (n=7) к изученным антибиотикам

Антибиотики	Ч	УР	Р
	n (%)	n (%)	n (%)
Имипенем	7 (100)	0	0
Меропенем	7 (100)	0	0
Цефепим	5 (71)	1 (14)	1 (14)
Амикацин	3 (43)	3 (43)	1 (14)
Цефтазидим	3 (43)	2 (29)	2 (29)
Цефотаксим	2 (29)	3 (43)	2 (29)
Ципрофлоксацин	2 (29)	2 (29)	3 (43)

ной с продукцией БЛРС резистентности определяет очень низкую активность аминогликозидов (13% чувствительных штаммов).

У исследованных энтеробактеров (см. табл. 4) была выявлена существенно сниженная чувствительность к цефалоспорином III поколения, резистентными к другим препаратам были от 50 до 75% штаммов. Это снижение активности также связано с продукцией БЛРС. Однако в отличие от клебсилелл, для энтеробактеров характерно наличие еще и хромосомных бета-лактамаз класса C (AmpC), которые также способны инактивировать цефалоспорины III и IV поколения. Количество продуцентов таких бета-лактамаз в изученной популяции микробов составило, примерно, 25%. Сниженная чувствительность к аминогликозидному антибиотику амикацину у 42% штаммов указывает на наличие аминогликозид-модифицирующих ферментов в сочетании с продукцией БЛРС.

Фенотип резистентности серраций (см. табл. 5) оказался очень похожим на таковой у энтеробактеров и обусловлен с продукцией как БЛРС, так и хромосомных бета-лактамаз класса C. Продуцентами БЛРС оказались не более 60%, продуцентами хромосомных бета-лактамаз — около 20% и наличие аминогликозид-модифицирующих ферментов — 30% штаммов.

Фенотип резистентности кишечной палочки (см. табл. 6) оказался сходным с таковым у клебсилелл. Основным механизмом резистентности к бета-лактамам также была продукция БЛРС у 70% штаммов, резистентность к аминогликозидам у 57% штаммов и фторхинолонам у 71% можно интерпретировать как плазмидную передачу резистентности, ассоциированную с продукцией БЛРС.

Фенотип резистентности штаммов *Proteus mirabilis* определяется такими же механизмами, как у энтеробактеров и серраций (см. табл. 7). Однако

Таблица 7. Чувствительность штаммов *Proteus mirabilis* (n=7) к изученным штаммам

Антибиотики	Ч	УР	Р
	n (%)	n (%)	n (%)
Имипенем	7 (100)	0	0
Меропенем	7 (100)	0	0
Цефепим	6 (86)	1 (14)	0
Цефотаксим	3 (43)	2 (29)	2 (29)
Азтреонам	6 (86)	1 (14)	0

Таблица 8. Чувствительность штаммов *P.aeruginosa* (n=20) к изученным антибиотикам

Антибиотики	Ч	УР	Р
	n (%)	n (%)	n (%)
Имипенем	19 (95)	1 (5)	0
Меропенем	17 (85)	2 (10)	1 (5)
Гентамицин	6 (30)	4 (20)	10 (50)
Амикацин	7 (35)	5 (25)	8 (40)
Цефтазидим	8 (40)	5 (25)	7 (35)
Колистин	20 (100)	0	0
Азтреонам	9 (45)	5 (25)	6 (30)

Таблица 9. Чувствительность штаммов *Acinetobacter* spp. (n=9) к изученным антибиотикам

Антибиотики	Ч	УР	Р
	n (%)	n (%)	n (%)
Имипенем	7 (78)	1 (11)	1 (11)
Меропенем	6 (67)	1 (11)	2 (22)
Гентамицин	2 (22)	1 (11)	6 (67)
Цефепим	6 (67)	1 (11)	2 (22)
Цефтазидим	3 (33)	1 (11)	5 (56)
Цефоперазон	3 (33)	3 (33)	3 (33)

уровень резистентности протеев оказался существенно ниже, чем у других представителей энтеробактерий. По-видимому, у выделенных штаммов протеев резистентность была связана в большей степени с продукцией БЛРС (57%) и в меньшей степени с продукцией хромосомных бета-лактамаз класса С (14%). Необходимо отметить активность азтреонама в отношении выделенных протеев, что представляет практический интерес, так как в ближайшей перспективе он будет зарегистрирован и доступен для клинического применения в России.

Чувствительность к антибиотикам неферментирующих грамотрицательных бактерий приведена в табл. 8 и 9. Отличительной особенностью неферментирующей микрофлоры является сочетанный характер механизмов резистентности. Поэтому интерпретация механизмов резистентности неферментирующих бактерий отличается от таковой у энтеробактерий. Кроме продукции различных бета-лактамаз, разрушающих молекулу антибиотиков, у этих бактерий имеются два принципиально других механизма резистентности: трансформация пориновых белков, закрывающая доступ антибиотиков внутрь клетки, и механизм направленного выведения (эффлюкса) антибиотиков из микробной клетки. Преобладание или сочетание этих механизмов определяют фенотип резистентности.

В отношении выделенных штаммов псевдомонад необходимо отметить достаточно высокую активность карбапенемов — 85—95% чувстви-

тельных штаммов и низкую активность аминогликозидов — 30—35% и антисинегнойных цефалоспоринов III поколения — 40% чувствительных штаммов. Активность полимиксина (100% чувствительность) и азтреонама (45%) оценивается в основном для уточнения фенотипа резистентности, поскольку этих антибиотиков в форме для внутривенного введения в России пока нет.

Ацинетобактерии — род бактерий, близких к псевдомонадам. При наличии схожих механизмов резистентности ацинетобактерии отличаются очень высокой адаптацией к условиям внешней среды. Как и псевдомонады, ацинетобактерии (см. табл. 9), выделенные из крови, имели относительно высокую чувствительность к карбапенемам (67—78% чувствительных штаммов), цефалоспорины IV поколения (67%), низкую — к цефалоспорином III поколения (33%) и аминогликозидам (22%).

Обсуждение результатов

Информация об источниках бактериемии является принципиальной с клинической точки зрения, так как позволяет выбрать оптимальный метод лечения: хирургическую санацию очага, антибактериальную терапию или их сочетание. Локализация источника инфекции в большинстве случаев определяет микробную этиологию, особенно при внебольничных инфекциях, так как связана с микрофлорой, в нормальных условиях контаминирующей тот или иной локус. При

нозокомиальных инфекциях ситуация осложняется тем, что инвазивные методы обследования и лечения могут приводить к контаминации локусов инфекции различной флорой, в том числе не типичной для данного локуса в нормальных условиях. В диагностическом плане выявление наиболее частых локусов инфекции позволяет проводить более целенаправленный поиск источника, с учётом его вероятности быть причиной бактериемии. Наиболее частым источником инфекции у больных сепсисом считаются органы дыхания (30—35%), далее в убывающем порядке — очаги во внутренних органах (20—25%), криптогенный сепсис (15—20%), мочевыделительная система (10%) и прочие источники инфекции (10%) [8, 9]. Это подтверждается и нашими данными при наличии основного источника инфекции в органах дыхания, по нашим данным, из крови наиболее часто выделялись *S.aureus*, а при наличии источника инфекции в органах брюшной полости — энтеробактерии («инфекции глубокой раны») и коагулазонегативные стафилококки («инфекции поверхностного разреза»).

Полученные нами данные по определению антибиотикочувствительности гемокультур больных сепсисом носят собирательный характер и представляют собой усреднённую характеристику по ГКБ им. С. П. Боткина, так как неограниченны с каким-либо определённым отделением.

Тем не менее результаты изучения чувствительности выделенной из крови грамположительной и грамотрицательной флоры в нашем исследовании соответствуют основным мировым тенденциям: росту резистентности стафилококков к оксациллину, энтеробактерий — к цефалоспорином III поколения и аминогликозидам и высокая резистентность неферментирующих грамотрицательных бактерий [6, 10—14]. Сохраняется высокая активность в отношении грамположительной флоры

ванкомицина и линезолида. В отношении энтеробактерий и неферментирующей флоры основными активными препаратами являются карбапенемы и цефалоспорин IV поколения цефепим [3, 11, 12], которые могут применяться в режимах эмпирической терапии тяжёлых инфекций. Кроме того, после выделения бактерий и определения их чувствительности к антибиотикам может быть проведена деэскалация, коррекция и переход на целенаправленный режим антибактериальной терапии. Высокая распространённость резистентной флоры диктует необходимость ограничения применения в режимах эмпирической антибактериальной терапии цефалоспоринов III поколения и аминогликозидов. Определённые перспективы, согласно нашим данным, будут иметь колистин и азтреонам, активность которых остается высокой в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий и некоторых энтеробактерий.

Заключение

В результате исследования удалось установить, что более половины источников инфекции у больных сепсисом связаны с органами дыхания и брюшной полостью. При этом основными возбудителями оказались стафилококки и энтеробактерии, что диктует необходимость включать в стартовые режимы терапии антибиотики, прежде всего активные против указанной микрофлоры. Исследованные грамположительные микробы оказались высокочувствительными к ванкомицину и линезолиду, энтеробактерии — к карбапенемам и цефепиму. При решении вопроса о назначении антибактериальной терапии в случае инфекций, вызванных неферментирующими бактериями, может быть рекомендовано принятие индивидуального решения в каждом отдельном случае, основываясь на данных микробиологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачев С. В., Малов С. Г., Городнова Е. А. Современные аспекты патогенеза сепсиса. Тер архив 2003; 11: 84—89.
2. Белобородов В. Б. Сепсис — современная проблема клинической медицины. РМЖ 1997; 5: 24: 326—338.
3. Белобородов В. Б. Сепсис. Методическое руководство. М.: 2000; 13.
4. Angus D. C., Linde-Zwirble W. T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29: 1303—1310.
5. American College of Chest Physicians. Society of Clinical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. Ibid 1992; 20: 6: 864—874.
6. Сепсис в начале XXI века / Под редакцией Савельева В. С., Гельфанда Б. П. М.: 2006; 172.
7. Bone R. C. Let us agree on terminology: definition of sepsis. Crit. Care Med. 1991; 19: 973—976.
8. Мороз В. В., Лукач В. Н., Шифман Е. М. и др. Сепсис. Клинико-патфизиологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск. 2004; 292.
9. Arneborn P., Hallen J. Lakartidningen 1990; 87: 2345—2347.
10. Клясова Г. А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика, лечение. Автореферат... дис. докт.мед.наук. М.: 2009; 41.
11. Белобородова Н. В. Цефалоспорины IV поколения в лечении тяжёлых инфекций у детей. Consilium Medicum 2000; 2: 4: 15—19.
12. Goossens H. The role of cefepime in preserving and restoring *in vitro* bacterial susceptibility patterns. Infect Dis Clin Pract 1999; 5: 35—43.
13. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Межведомственный научный совет по внутрибольничным инфекциям при РАМН и Минздраве РФ, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. 1997.
14. Chastre J., Trouillet J. L. Nosocomial pneumonia: guidelines for initial management and empirical treatment. Eur Res Mon 1997; 3: 101—117.