

Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию?

С. В. ЯКОВЛЕВ, Д. Н. ПРОЦЕНКО, Т. В. ШАХОВА, М. П. СУВороВА, В. Ш. РАМИШВИЛИ,
О. В. ИГНАТЕНКО, А. И. ЯРОШЕЦКИЙ, Ю. Я. РОМАНОВСКИЙ, Л. В. ЕРЕМИНА

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова; Городская клиническая больница № 7, Москва

Antibiotic Resistance in Hospital: Do we Control the Situation?

S. V. YAKOVLEV, D. N. PROTSENKO, T. V. SHAKHOVA, M. P. SUVOROVA, V. SH. RAMISHVILI,
O. V. IGNATENKO, A. I. YAROSHETSKY, YU. YA. ROMANOVSKY, L. V. EREMINA

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow. Municipal Clinical Hospital No. 7, Moscow

Актуальность проблемы

Инфекции, одна из важнейших проблем отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), являются важнейшим фактором, определяющим прогноз больных в ОРИТ. Как внебольничные инфекции, требующие госпитализации в ОРИТ, так и госпитальные инфекции, возникшие у пациентов, находящихся в ОРИТ, приводят к увеличению длительности стационарного лечения и могут являться независимыми факторами летальности. В этой связи принципиально важна в плане улучшения прогноза больных в ОРИТ разработка стратегии антибактериальной терапии.

Последнее десятилетие ознаменовалось глобальным ростом антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей госпитальных инфекций во всех регионах мира, в том числе и в России. Это привело к снижению эффективности многих антибактериальных препаратов, традиционно назначаемых для лечения госпитальных инфекций. Сложившаяся ситуация требует пересмотра рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии госпитальных инфекций, прежде всего в отделениях ОРИТ, а также тщательного мониторинга динамики частоты выделения нозокомиальных патогенов и уровня их антибиотикорезистентности.

При попадании в стационар происходит неизбежный контакт пациента с госпитальными штаммами бактерий. При этом по мере удлинения сроков пребывания в лечебном учреждении возрастает вероятность замещения собственной микрофлоры пациента госпитальной, а соответственно и вероятность развития инфекций, вызванных госпитальной микрофлорой. Точно установить срок, в течение которого происходит колонизация

нестерильных локусов пациента госпитальной микрофлорой, достаточно сложно, так как это определяется многими факторами (возраст, нахождение в палатах интенсивной терапии, тяжесть сопутствующей патологии, антибиотикотерапия или антибиотикопрофилактика). Соответственно так же сложно установить временной интервал, когда возникшую инфекцию следует считать госпитальной. В большинстве случаев инфекция расценивается как госпитальная при проявлении клинической симптоматики через 48 ч и более от момента госпитализации пациента.

Эпидемиология и этиология госпитальных инфекций

Оценить частоту госпитальных инфекций в нашей стране сложно из-за отсутствия официальной регистрации данных заболеваний. В ОРИТ риск развития инфекционных осложнений у больных в 5–10 раз выше, чем у больных в отделениях общего профиля: инфекции в реанимации составляют 25% от всех госпитальных инфекций. По данным международных многоцентровых исследований, средняя частота госпитальных инфекций в лечебных учреждениях составляет 5–10% [1–3], а в ОРИТ достигает 25–49% [4–6]. Значительная часть исследований, посвящённых этиологии госпитальных инфекций, отражает ситуацию тех стационаров, в которых они выполнялись. Поэтому их результаты могут быть экстраполированы на другие учреждения лишь с большой долей условности. Даже многоцентровые исследования не могут считаться исчерпывающими, хотя и являются наиболее репрезентативными.

Наиболее полноценно изучена структура и этиология инфекций в ОРИТ. По данным многоцентрового исследования, проведённого в один день в 1417 ОРИТ 17 стран Европы, охватившем более 10 тысяч пациентов, находившихся на лечении, 44,8% пациентов были с инфекциями, причём частота

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 115446 Москва, Коломенский пр., 4.
ММА им. И. М. Сеченова

ОРИТ-ассоциированных инфекций составила 20,6% [6]. Наиболее частыми инфекциями в ОРИТ были пневмония (46,9%), инфекции нижних дыхательных путей (17,8%), мочевыводящих путей (17,6%) и ангиогенные (12%). В этиологической структуре инфекций доминировали грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae (34,4%), *Staphylococcus aureus* (30,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (28,7%), коагулазонегативные стафилококки (19,1%), грибы (17,1%). Многие этиологически значимые микроорганизмы характеризовались устойчивостью к традиционным антибиотикам, в частности частота метициллинорезистентных стафилококков составила 60%, в 46% *P.aeruginosa* была устойчива к гентамицину [7].

Сходные результаты по этиологической структуре инфекций были получены в другом исследовании [4], в котором также было установлено, что большинство пациентов, находящихся в ОРИТ (72,9%) получали антибиотики с лечебной или профилактической целью. Наиболее часто назначаемыми были аминогликозиды (37,2%), карбапенемы (31,4%), гликопептиды (23,3%) и цефалоспорины (18,0%). Спектр назначаемых препаратов косвенно подтверждает высокий уровень антибиотикорезистентности в ОРИТ.

Система контроля за госпитальными инфекциями США (NNIS) проводит постоянный мониторинг госпитальных инфекций и антибиотикорезистентности. Анализ 1992—1997 гг. показал преобладание в ОРИТ инфекций мочевыводящих путей (31%), пневмонии (27%), первичных ангиогенных инфекций (19%), причем 87% первичных ангиогенных инфекций были связаны с центральными венозными катетерами, 86% пневмоний — с ИВЛ и 95% мочевых инфекций — с мочевыми катетерами [5]. Ведущими возбудителями пневмонии, связанной с ИВЛ (НП_{ивл}) были представители семейства Enterobacteriaceae (64%), *P.aeruginosa* (21%) и *S.aureus* (20%); среди возбудителей ангиогенных инфекций были коагулазонегативные стафилококки (36%), энтерококки (16%), *S.aureus* (13%), грибы (12%); при мочевых инфекциях доминировали грибы и Enterobacteriaceae.

Нами проведён трехгодовой мониторинг возбудителей инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара и их антибиотикорезистентности.

В период с 2004 по 2006 гг. из крови было выделено 547 штаммов клинически значимых микроорганизмов, при исследовании секрета нижних дыхательных путей (БАЛ) — 1512 штаммов. При исследовании гемокультуры среди возбудителей сепсиса отмечено преобладание грамположительных микроорганизмов — стафилококков и энтерококков, доля которых с 2004 по 2006 гг. снизилась с 77 до 65%. Среди возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП)

стабильно доминируют грамотрицательные бактерии (71—64%), среди которых наиболее значимы *K.pneumoniae* (19%), *P.aeruginosa* (15%) и *Acinetobacter* spp. (12%). В то же время доля грамположительных возбудителей ВАП с 2004 по 2006 гг. увеличилась с 19 до 30% за счёт *S.aureus*.

Среди возбудителей нозокомиального сепсиса и ВАП отмечено преобладание полирезистентных микроорганизмов. Частота выделения метициллинорезистентных *S.aureus* (MRSA) из гемокультуры составила 18%, из БАЛ — 24%, эти цифры практически не изменились с 2004 по 2006 г. Частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у госпитальных штаммов *K.pneumoniae* увеличилась за последние три года с 76 до 98%, частота выделения штаммов *Acinetobacter* spp., устойчивых к цефепиму — с 44 до 78%, а *P.aeruginosa*, устойчивой к цефтазидиму — с 8 до 36%. Тревожной тенденцией является выделение в ОРИТ 2 штаммов *Enterococcus faecium*, устойчивых к ванкомицину, 9 штаммов *K.pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам за счёт вероятной продукции карбапенемаз, а также 2 панрезистентных штаммов *P.aeruginosa*.

Таким образом, в этиологической структуре наиболее частых форм госпитальных инфекций наиболее важное значение имеют 5 групп микроорганизмов, на долю которых приходится до 90% всех случаев заболеваний:

- *Staphylococcus aureus*;
- коагулазонегативные стафилококки, среди которых наибольшее значение имеют *S.epidermidis* и *S.saprophyticus*;
- энтерококки, прежде всего *E.faecalis* и *E.faecium*;
- Enterobacteriaceae, среди которых доминируют *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp.;
- группа неферментирующих бактерий, прежде всего *P.aeruginosa* и в меньшей степени *Acinetobacter* spp.

На основании первичной локализации очага инфекции можно судить о предполагаемой этиологии заболевания, что, безусловно, служит надёжным ориентиром выбора эмпирического режима антибактериальной терапии (табл. 1).

Проведение рациональной антибактериальной терапии невозможно без современных знаний об этиологической структуре инфекционных заболеваний и антибиотикорезистентности их возбудителей. На практике это означает необходимость выявления микробиологическими методами этиологического агента инфекции и оценки его антибиотикочувствительности. Только после этого можно обсуждать выбор оптимального антибактериального препарата.

Однако в практической медицине ситуация не так проста, и даже самые современные мик-

Таблица 1. Ведущие микроорганизмы — возбудители основных нозологических форм госпитальных инфекций

Микроорганизмы	Пневмония		ИМВП	Перитонит	КААИ
	Вне ОРИТ	НП _{ИВЛ}			
Грамположительные					
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	+++	—	++	++
КНС	0	0	+	+	+++
<i>Enterococcus</i> spp.	0	0	++	++	++
Грамотрицательные					
Enterobacteriaceae	+++	++	+++	++	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+++	++	+	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	+	++	0	+	0
<i>Bacteroides</i> spp.	0	0	0	+++	0
Грибы					
<i>Candida</i> spp.	0	+	++	++	+

Примечание. ИМВП — инфекции мочевыводящих путей; КААИ — катетер-ассоциированные ангиогенные инфекции; КНС — коагулазонегативные стафилококки. Этиологическая значимость микроорганизмов: +++ — ведущий возбудитель; ++ — значимый возбудитель; + — встречается редко; 0 — практически не встречается.

Таблица 2. Факторы риска колонизации или развития инфекции, вызванной MRSA и ванкомицинорезистентными энтерококками (VRE) [8, 9]

Факторы риска	
MRSA-инфекция	VRE-инфекция
<ul style="list-style-type: none"> • Предшествующая госпитализация • Предшествующие антибиотики • Нахождение в ОРИТ • ИВЛ • Внутрисосудистые катетеры • Назофарингеальное носительство MRSA • Контакт с пациентом, инфицированным MRSA 	<ul style="list-style-type: none"> • Длительное применение ванкомицина • Длительное применение антибиотиков широкого спектра • Длительное нахождение в ОРИТ • Иммуносупрессия при: <ul style="list-style-type: none"> — трансплантации органов; — злокачественных опухолях и гемобластозах; — лечении цитостатиками

робиологические методики часто не в состоянии дать клиницисту быстрый ответ или даже вообще уточнить возбудителя заболевания. В этом случае на помощь приходят знания о наиболее вероятных этиологических агентах конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний, о спектре природной активности антибиотиков и уровне приобретённой микроорганизмами резистентности к ним в данном регионе и конкретном стационаре. Последнее представляется наиболее важным при планировании антибактериальной терапии инфекций в стационаре, где отмечается наиболее высокий уровень приобретённой резистентности, а недостаточная оснащённость микробиологических лабораторий и низкий уровень стандартизации исследований по оценке антибиотикочувствительности не позволяют сформировать реальное представление об эпидемиологической ситуации в медицинском учреждении и разработать взвешенные рекомендации по лечению.

Возросший уровень резистентности госпитальных возбудителей инфекций нельзя не учитывать при планировании антибиотикотерапии. Знание основных тенденций резистентности наиболее важных возбудителей госпитальных инфекций необходимо при выборе антибиотика для конкретного больного, а также при разработке программ эмпирической антибактериальной терапии в стационаре.

Наиболее актуальные проблемы антибиотикорезистентности в стационаре

К микроорганизмам, характеризующимся, как правило, множественной устойчивостью к различным антибактериальным препаратам, относятся: MRSA, энтерококки, устойчивые к ампициллину и ванкомицину, энтеробактерии, устойчивые к цефалоспорином III—IV поколения; неферментирующие бактерии, характеризующиеся устойчивостью к беталактамам, фторхинолонам и аминогликозидам.

Стафилококки. Частые возбудители госпитальных инфекций, особенно велико их значение в ОРИТ, где на их долю приходится до 50% всех случаев инфекционных осложнений.

Наибольшее клиническое значение среди стафилококков имеет *Staphylococcus aureus*. У здоровых людей этот микроорганизм с высокой частотой обнаруживается на кожных покровах, слизистых оболочках верхних дыхательных путей (прежде всего носа), реже — в желудочно-кишечном тракте, в дистальных отделах мочеполовых путей. Несмотря на то что *S. aureus* обладает рядом факторов вирулентности (адгезинами, токсинами), здоровый макроорганизм при сохранности барьерных функций эпителия успешно противостоит развитию инфекции.

Выделение *S. aureus* в высоком титре ($\geq 10^5$ КОЕ/мл или КОЕ/г) из клинического материала прак-

тически всегда свидетельствует о его этиологической значимости. *S. aureus* является одним из наиболее актуальных возбудителей госпитальных инфекций практически любой локализации, но наиболее значима его роль при инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии (особенно связанной с ИВЛ), эндокардите, менингите, КААИ.

Основной механизм резистентности стафилококков связан с продукцией бета-лактамаз (пеницилиназ), разрушающих природные и некоторые полусинтетические пенициллины (ампициллин, карбенициллин, пиперациллин и др.). Этот механизм устойчивости стафилококков опосредован плазмидами и часто ассоциируется также с устойчивостью к макролидным антибиотикам, тетрациклинам, хлорамфениколу и некоторым другим препаратам. В то же время пенициллиназостабильные пенициллины (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин), ингибиторозащищённые пенициллины (амоксикаллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам), цефалоспорины и карбапенемы устойчивы к гидролизу этими ферментами.

В настоящее время большинство штаммов *S. aureus* продуцирует бета-лактамазы (более 90%). В этой связи при выделении *S. aureus* из клинического материала надо безусловно предполагать его устойчивость к бензилпенициллину и незащищённым полусинтетическим пенициллинам.

Препаратом выбора при лечении инфекций, вызванных *S. aureus*, является оксациллин (суточная доза 4–8 г, а при эндокардите и менингите — 12 г), альтернативными средствами — цефалоспорины I поколения (цефазолин) или II поколения (цефуроксим), эффективны также цефалоспорины IV поколения. Эффективность цефалоспоринов III поколения может быть ниже. При аллергии к бета-лактамам следует использовать линкозамины (линкомицин, клиндамицин) или новые фторхинолоны — левофлоксацин и моксифлоксацин (эффективность ранних фторхинолонов менее предсказуема).

Другой механизм устойчивости *S. aureus* связан с продукцией изменённого пенициллинсвязывающего белка (PBP2a). В этом случае наблюдается устойчивость к метициллину (оксациллину), а также ко всем другим бета-лактамам антибиотикам. Хотя в ряде случаев *in vitro* MRSA проявляют чувствительность к некоторым бета-лактамам, в клинике, как правило, эти препараты не эффективны. Поэтому, при выделении *S. aureus*, устойчивого к оксациллину, подразумевается его устойчивость к другим бета-лактамам (пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам).

Важно, что часто у этих штаммов стафилококков наблюдается ассоциированная устойчивость к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам и тетрациклинам. Частично сохраняют актив-

ность фторхинолоны, однако их клиническая эффективность при MRSA-инфекции не высока (по крайней мере, в монотерапии).

Факторами риска инфекций, вызванных MRSA, являются пребывание в ОПИТ, ИВЛ, предшествующая госпитализация и антибиотикотерапия, наличие внутрисосудистых катетеров, назофарингеальное носительство MRSA, контакт с пациентами, инфицированными MRSA (табл. 2).

Инфекции, вызванные MRSA, характеризуются более высокой летальностью по сравнению с инфекциями, вызванными чувствительными стафилококками [8, 10]. Хотя ванкомицин в течение многих лет рассматривался как препарат выбора при MRSA-инфекциях, он характеризуется низкой бактерицидной антистафилококковой активностью и в случае метициллиночувствительных стафилококков уступает по эффективности антистафилококковым пенициллинам [11, 12].

Большинство штаммов MRSA сохраняют чувствительность к рифампицину, фузидину, в некоторой степени — к ко-тримоксазолу, однако режимы лечения MRSA-инфекции этими препаратами разработаны недостаточно. По нашим данным, при нетяжёлой MRSA инфекции эффективны комбинации рифампицина с ко-тримоксазолом или рифампицина с ципрофлоксацином (при сохранении чувствительности к этим антибиотикам).

Препаратами выбора при жизнеопасной инфекции, вызванной MRSA, являются гликопептидные антибиотики (ванкомицин) и новый антибактериальный препарат класса оксазолидинонов — линезолид. В настоящее время получены убедительные данные о достоверно более высокой эффективности линезолида по сравнению с ванкомицином при нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA [13], поэтому в этой ситуации препаратом выбора является линезолид. Линезолид также предпочтительнее ванкомицина при лечении инфекций кожи и мягких тканей, вызванных MRSA (в клинических исследованиях документирована более высокая эффективность по сравнению с ванкомицином). Более низкая эффективность ванкомицина по сравнению с линезолидом при MRSA-инфекциях объясняется не оптимальной тканевой фармакокинетикой ванкомицина (терапевтические концентрации препарата в некоторых тканях не достигаются при применении стандартной дозы 2 г), а также увеличением частоты выделения штаммов MRSA со значениями МПК ванкомицина в диапазоне 1–2 мкг/мл, в отношении которых эффективность ванкомицина очень низкая.

С практических позиций при составлении программы лечения стафилококковой инфекции важно получение результата из микробиологической лаборатории о чувствительности *S. aureus* к

Таблица 3. Этиологическое значение энтерококков при выделении из разного биологического материала при госпитальных инфекциях

маловероятно	Этиологическое значение	
	возможно	вероятно
Раневое отделяемое Материал из брюшной полости и малого таза Мокрота и эндотрахеальный аспират	Моча	Кровь

оксациллину: при чувствительных штаммах препаратом выбора является оксациллин, а в случае MRSA необходимо дополнительное исследование на чувствительность к ванкомицину, линезолиду, рифампицину, фузидину, ко-тримоксазолу и ципрофлоксацину.

Энтерококки. Эти микроорганизмы обладают низкой вирулентностью. У здорового человека колонизируют кишечник, могут определяться в полости рта. Энтерококки часто выделяются при абдоминальных инфекциях, однако оценить их этиологическое значение сложно. При раневых инфекциях энтерококки обычно колонизируют очаг инфекции, однако также всегда выделяются в ассоциации с другими микроорганизмами и не имеют самостоятельного клинического значения. Более значима роль энтерококков при инфекциях мочевыводящих путей, а также при инфекционном эндокардите. Этиологическая значимость энтерококков при выделении из разного биологического материала представлена в табл. 3.

Наиболее важное практическое значение имеют *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*. Последний встречается значительно реже, но, как правило, характеризуется устойчивостью ко всем антибактериальным препаратам, кроме ванкомицина и линезолида.

Большинство штаммов *E. faecalis* чувствительно к ампициллину, который является препаратом выбора при инфекций, вызванной этим микроорганизмом, причём, как правило, в комбинации с гентамицином. При неэффективности последней следует использовать ванкомицин или линезолид. При инфекции, вызванной *E. faecium*, наиболее надёжным режимом терапии является комбинация ванкомицина с гентамицином или монотерапия линезолидом.

Широкое распространение в ОРИТ США получили в 90-е годы прошлого столетия штаммы энтерококков, устойчивые к ванкомицину (VRE). В 2000—2001 гг. частота VRE в ОРИТ достигла 25—30%, а в 2002 году — 37,5% [14]. Инфекции, вызванные VRE, характеризуются высокой атрибутивной летальностью (30—40%) [15], что связано с задержкой назначения адекватной антибактериальной терапии вследствие низкой клинической эффективности ванкомицина в этих ситуациях [15]. Наиболее значимым фактором риска VRE-инфекций является длительная терапия ванкомицином пациентов с иммуносу-

прессией (см. табл. 2). Частота VRE в ОРИТ Европейских стран существенно ниже (2—3%), однако следует опасаться быстрого и глобального распространения этих штаммов в стационарах. В России в настоящее время документально подтверждены более 200 штаммов VRE из 4 медицинских учреждений Москвы, однако судить о реальном распространении VRE не представляется возможным из-за сложностей детекции механизма устойчивости к ванкомицину рутинными методами и отсутствия широких эпидемиологических исследований, посвящённых механизму резистентности.

К сожалению, следует констатировать неприятный и тревожный факт, что отмеченные тенденции роста устойчивости грамположительных бактерий имеют прогрессирующий характер, и в ближайшей перспективе не видно реальных мер по сдерживанию этого процесса в масштабах популяции в целом.

Enterobacteriaceae. В течение многих лет цефалоспорины III поколения рассматривались как препараты выбора при лечении госпитальных инфекций, вызванных представителями семейства Enterobacteriaceae. Однако в последние годы отмечено существенное увеличение устойчивости энтеробактерий к этой группе антибиотиков. Наиболее важный механизм устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспорином связан с продукцией бета-лактамаз, причем наибольшую угрозу представляют бета-лактамазы расширенного спектра, способные гидролизовать цефалоспорины широкого спектра. К наиболее распространённым ферментам с хромосомной локализацией генов относятся бета-лактамазы класса C (AmpC).

Бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). БЛРС локализуются на плаزمиде и гидролизуют большинство бета-лактамных антибиотиков — пенициллины, цефалоспорины I, II и III поколения (частично — IV поколения) и азтреонам. Кроме того, микроорганизмы, продуцирующие БЛРС, часто устойчивы к другим классам антибиотиков, включая аминогликозиды и фторхинолоны. Таким образом, энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, можно определенно отнести к полирезистентным бактериям [16]. В связи с плазмидной локализацией генов распространение БЛРС среди возбудителей инфекционных болезней человека и, прежде всего, возбудителей госпитальных инфекций приняло угрожающий характер.

Таблица 4. Факторы риска инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими БЛРС

Лечебные отделения в стационаре	Места предшествующего нахождения пациента	Лечебные и диагностические мероприятия
Реанимация и интенсивная терапия Неонатология Термические травмы	Дома престарелых Перевод из другого стационара	Лечение цефалоспоридами Катетеризация центральной вены или мочевого пузыря

Продуцентами БЛРС могут быть различные энтеробактерии, но наиболее часто они выявляются у *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, реже наблюдаются у *Enterobacter* spp., *Salmonella enterica*. В связи с плазмидной локализацией, эти ферменты могут легко передаваться другим энтеробактериям, что объясняет госпитальные вспышки инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями [17].

Частота встречаемости БЛРС-продуцирующих возбудителей госпитальных инфекций различается среди медицинских учреждений. Так, в многоцентровом европейском исследовании было установлено, что 25% штаммов *Klebsiella* spp. являются продуцентами БЛРС [18]. В других исследованиях было показано, что частота БЛРС-продуцирующих штаммов *Klebsiella* spp. составляет 21–58% [19, 20]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в отделениях интенсивной терапии стационаров Москвы в 2003 г., частота продукции БЛРС у *Klebsiella* spp. наблюдалась в 88,2% случаев, у *E.coli* — в 53% [21]. По данным многоцентрового европейского исследования MYSTIC, наибольшая частота БЛРС в ОРИТ отмечается в России, Польше и Турции.

Штаммы энтеробактерий, продуцирующие БЛРС, наиболее распространены в отделениях интенсивной терапии, неонатальной реанимации, термической травмы и трансплантации.

Практические сложности связаны с тем, что стандартные методы оценки антибиотикочувствительности часто не выявляют этот механизм резистентности. Поэтому при выделении энтеробактерий (прежде всего, *Klebsiella* spp., *P.mirabilis* или *E.coli*), устойчивых *in vitro* к одному из тестируемых цефалоспоринов III поколения, следует ожидать, что и другие цефалоспорины (включая цефепим) будут неэффективны. Сниженная чувствительность *in vitro* хотя бы к одному из тестируемых цефалоспоринов III поколения является косвенным признаком продукции БЛРС. Дополнительным аргументом продукции БЛРС является увеличение диаметра зоны подавления роста микроорганизмов в агаре при добавлении к диску с цефтазидимом диска, содержащего клавулановую кислоту [22].

Механизм устойчивости госпитальных штаммов энтеробактерий, связанный с продукцией БЛРС, имеет большое клиническое значение. В многочисленных исследованиях показано, что

летальность достоверно выше при инфекциях, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями [16]. Установлены факторы, увеличивающие риск инфекции, вызванной БЛРС-продуцирующими бактериями (табл. 4). [23].

Практически важно, что устойчивость штаммов *Klebsiella* spp. или *E.coli*-продуцентов БЛРС к цефалоспоридам III поколения часто ассоциируется с устойчивостью к аминогликозидам, иногда — к фторхинолонам. Активность *in vitro* и клиническую эффективность в отношении этих микроорганизмов могут сохранять ингибиторозащищенные беталактам (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам), однако наиболее надёжным режимом антибактериальной терапии является применение карбапенемов — имипенема, меропенема, дорипенема. Так, D. Paterson показал, что штаммы *K.pneumoniae*, выделенные из крови, в 100% случаев чувствительны к имипенему и меропенему, в 80% — к фторхинолонам и цефепиму, в 60% случаев — к амикацину. При этом летальность составила 4% при применении карбапенемов, 36% — при применении фторхинолонов, 40% — цефалоспоринов и 50% — ингибиторозащищенных пенициллинов [24]. В другом исследовании также было показано, что летальность при лечении карбапенемами инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *K.pneumoniae*, была существенно ниже по сравнению с другими антибиотиками [25]. Клинически значимых различий между активностью имипенема и меропенема в отношении БЛРС-продуцентов не наблюдается, однако природная активность меропенема в несколько раз выше. Данные об эффективности других антибактериальных препаратов в отношении БЛРС-продуцентов — пиперациллина/тазобактама, тикарциллина/клавуланата и цефепима противоречивы [22]. Сделать вывод о возможности применения для лечения этих инфекций сложно, так как клинические данные по пиперацилину/тазобактаму разноречивы, а по цефоперазону/сульбактаму вообще отсутствуют.

Штаммы микроорганизмов, продуцирующих БЛРС, с высокой частотой демонстрируют ассоциированную устойчивость к антибиотикам других групп. Так, частота ассоциированной устойчивости к гентамицину может достигать 80%, к ципрофлоксацину — 40–60% [26]. В определенной части случаев в связи с эффектом гиперпро-

Таблица 5. Факторы риска развития инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

Лечебные отделения в стационаре	Заболевания	Лекарственные препараты
Реанимация и интенсивная терапия Онкогематология	Нозокомиальная пневмония на ИВЛ Муковисцидоз Бронхоэктазы Нейтропения Нозокомиальный менингит или абсцесс мозга после нейрохирургических операций	Антибиотики широкого спектра Глюкокортикоиды

дукции БЛРС неэффективными при соответствующих инфекциях оказываются и ингибиторозащищённые беталактамы.

С практической точки зрения важно, что, если в медицинском учреждении отсутствуют данные о частоте продукции энтеробактериями БЛРС, назначение цефалоспоринов III—IV поколения при госпитальных инфекциях, вызванных *Klebsiella* spp., *E.coli* и *P.mirabilis*, нецелесообразно; также нецелесообразно назначение цефалоспоринов при устойчивости этих микроорганизмов хотя бы к одному из тестируемых препаратов III поколения. Наиболее надёжными антибиотиками в этих ситуациях являются карбапенемы, в качестве альтернативы (при нетяжёлых инфекциях) возможно использование цефепима или цефоперазона/сульбактама в максимальных дозах (при документированной чувствительности). В то же время широкое использование карбапенемов в качестве средств стартовой эмпирической терапии опасно в плане селекции штаммов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, что ранее считалось казуистикой, однако такие штаммы зарегистрированы и в России [27, 28].

Хромосомные бета-лактамазы класса C (AmpC). Эти бета-лактамазы кодируются геном, локализующимся в хромосомах, поэтому, в отличие от плазмидных БЛРС, обычно не передаются другим энтеробактериям. В то же время они характеризуются индуцибельностью и гиперпродукцией, возникающей на фоне лечения. С феноменом гиперпродукции может быть связана недостаточная эффективность цефалоспоринов III поколения или рецидивы инфекции при применении этих препаратов.

Наиболее частыми гиперпродуцентами AmpC бета-лактамаз являются *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *P.aeruginosa* [16].

Хромосомные бета-лактамазы гидролизуют все цефалоспорины (кроме цефепима). Ингибиторы бета-лактамаз не активны в отношении этих ферментов, поэтому ингибиторозащищённые препараты не имеют преимуществ. Наиболее надёжными антибактериальными средствами в отношении энтеробактерий, продуцирующих AmpC бета-лактамазы, являются карбапенемы и цефепим. Чувствительность этих бактерий к фторхинолонам вариабельна.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии. Наиболее важными среди них с клинических позиций являются *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Особенностью этих микроорганизмов является непредсказуемый фенотип устойчивости, поэтому наиболее надёжный режим терапии может быть выбран на основании данных о чувствительности их *in vitro*. *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. редко являются первичными инфекционными агентами, за исключением больных с иммунодефицитом. Инфекции, вызванные этими бактериями, как правило, вторичные, возникающие на фоне применения антибиотиков широкого спектра.

***Pseudomonas aeruginosa*.** Синегнойная палочка является частым возбудителем госпитальных инфекций, особенно в ОРИТ. Благодаря способности существовать во влажной среде *P.aeruginosa* контаминирует разнообразные растворы (в том числе и дезинфектанты), оборудование и поверхности. Следствием широкого распространения *P.aeruginosa* в госпитальной среде является быстрая колонизация слизистых оболочек и кожных покровов пациентов. С практических позиций, в ОРИТ при выделении *P.aeruginosa* важно отличать инфекцию от колонизации, так как последняя происходит достаточно быстро: в течение 2—3 дней после интубации или постановки мочевого катетера этот микроорганизм, как правило, начинает выделяться из трахеального аспирата или мочи [29]. Показано, что определённые ситуации повышают риск развития инфекций, вызванных *P.aeruginosa* (табл. 5).

P.aeruginosa обладает многочисленными факторами вирулентности, причём мощным индуктором системной воспалительной реакции является липополисахарид этого микроорганизма. Для *P.aeruginosa* характерны различные механизмы устойчивости — гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз, снижение проницаемости клеточной стенки для антибиотиков, активное выведение (эффлюкс) препарата из клетки, в то же время продукция БЛРС отмечается редко.

Вследствие наличия у *P.aeruginosa* различных факторов вирулентности, инфекции, вызываемые этим микроорганизмом, потенциально опасны и обычно характеризуются тяжёлым, иногда молниеносным течением. В частности, приводятся

Таблица 6. Режимы терапии инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

Основные ¹	Альтернативные ²
Антипсевдомонадные цефалоспорины³: <ul style="list-style-type: none"> • цефепим по 2 г 3 раза в сутки • цефтазидим по 2 г 3 раза в сутки • цефоперазон/сульбактам по 4 г 2 раза в сутки Карбапенемы <ul style="list-style-type: none"> • Меропенем по 1 г 3 раза в сутки 	Карбапенемы: <ul style="list-style-type: none"> • имипенем по 1 г 3—4 раза в сутки Фторхинолоны³: <ul style="list-style-type: none"> • ципрофлоксацин по 0,6 г 2 раза в сутки Ингибиторозащищённые пенициллины <ul style="list-style-type: none"> • пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3—4 раза в сутки

Примечание. ¹ — антибиотики, к которым отмечается наименьший уровень устойчивости *P.aeruginosa*; ² — антибиотики, к которым уровень устойчивости *P.aeruginosa* может варьировать; ³ — возможна комбинация с амикацином в дозе 15 мг/кг в сутки.

данные о высокой летальности при госпитальной пневмонии у больных на ИВЛ, вызванной *P.aeruginosa* (50% и выше) [29]. Вследствие наличия у *P.aeruginosa* различных механизмов устойчивости, нередки случаи выделения штаммов этого микроорганизма с множественной устойчивостью к большинству, а иногда и ко всем антибиотикам. Поэтому лечение инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, достаточно сложно и малоэффективно без адекватного микробиологического контроля, учитывая плохо прогнозируемую чувствительность этого микроорганизма. Характерной особенностью *P.aeruginosa* является быстрое формирование устойчивости в процессе лечения, что диктует необходимость применения максимальных доз антибиотиков и иногда назначения комбинированной терапии.

Природную активность против синегнойной палочки проявляют многие антибиотики, однако высокий уровень приобретённой резистентности госпитальных штаммов этого микроорганизма существенно ограничивает спектр потенциально активных препаратов. Наблюдаются выраженные вариации в частоте устойчивости *P.aeruginosa* к различным антибиотикам между стационарами. Чувствительность *P.aeruginosa* к антипсевдомонадным антибиотикам в каждом конкретном случае предсказать сложно. Практически не отмечается резистентности *P.aeruginosa* только к полимиксину, однако этот антибиотик в настоящее время в России недоступен.

По результатам многоцентровых международных исследований посвящённых мониторингу антибиотикорезистентности в ОРИТ (SENTRY, MYSTIC), наилучшая чувствительность *P.aeruginosa* во всех регионах мира отмечается к меропенему, дорипенему и амикацину, несколько меньшая — к пиперациллину, имипенему, цефтазидиму, цефепиму и ципрофлоксацину [30]. В нашей стране наименьший уровень устойчивости *P.aeruginosa* отмечается к антипсевдомонадным цефалоспорином III—IV поколений, меропенему, имипенему и амикацину; несколько более высокий уровень наблюдается к ципрофлоксацину и левофлоксацину; устойчивость к гентамицину обычно высокая [31]. Клиническая эффективность антипсевдомонад-

ных цефалоспоринов и карбапенемов сравнима. Однако для стартовой терапии предпочтительнее использовать антипсевдомонадные цефалоспорины в связи с высоким риском быстрой селекции полирезистентных штаммов *P.aeruginosa* на фоне применения карбапенемов, особенно имипенема (табл. 6). Из фторхинолонов клинически значимой антипсевдомонадной активностью обладает ципрофлоксацин. С позиций фармакодинамики расчётные суточные дозы антибиотиков для лечения псевдомонадных инфекций иногда выше обычно назначаемых: для меропенема — 3 г, для цефепима — 6 г, для имипенема — 3—4 г, для ципрофлоксацина — 1,2 г и выше.

***Acinetobacter* spp.** Является маловирулентным микроорганизмом и, как правило, вызывает суперинфекции у ослабленных или иммунокомпрометированных больных, получающих длительную антибактериальную терапию, на фоне которой происходит элиминация чувствительных микроорганизмов и селекция устойчивых штаммов *Acinetobacter* spp., проявляющих устойчивость к большинству антибиотиков. Прогнозировать эффективность антибактериальных препаратов в случае выделения этих микроорганизмов сложно, лечение должно проводиться с учётом чувствительности. Для этого микроорганизма также характерно развитие устойчивости к антибиотикам на фоне лечения.

Наиболее надёжными средствами при инфекции, вызванной *Acinetobacter* spp. являются карбапенемы — имипенем, дорипенем и меропенем, а также комбинированные препараты пенициллинов и цефалоспоринов с сульбактамом — ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам (за счёт собственной активности сульбактама в отношении *Acinetobacter*). Эффективность других режимов терапии (цефтазидим, цефепим, ципрофлоксацин) менее надёжна.

Заключение

Таким образом, в современных условиях знание основных тенденций антибиотикорезистентности возбудителей госпитальных инфекций является определяющим в выборе адекват-

ных программ этиотропной и эмпирической антибактериальной терапии. С учетом обсуждённых наиболее важных механизмов резистентности грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций можно сформулировать

рациональные рекомендации по выбору антибактериального препарата для этиотропной терапии. Исходя из этих рекомендаций, можно проводить планирование эмпирической антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Haley R. W., Culver D. H., White J. W. et al. Am J Epidemiol 1985; 121:159–167.
- Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report, data summary from January 1996 through December 1997: a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Am J Infect Control 1999; 27: 279–284.
- Centers for Disease Control and Prevention. Detailed ICU surveillance component: national nosocomial infection surveillance scheme 1–80. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 1997.
- Esen S., Leblebicioglu H. Scand J Infect Dis 2004; 36: 2: 144–148.
- Richards M. J., Edwards J. R., Culver D. H., Gaynes R. P. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med 1999; 27: 5: 887–892.
- Vincent J. L., Bihari D. J., Suter P. M. et al. JAMA 1995; 274: 639–644.
- Vincent J. L. Intensive Care Med 2000; 26: Suppl 1: S3–8.
- Clark N. M., Hershberger E., Zervos M. J., Lynch J. P. Curr Opin Crit Care 2003; 9: 403–412.
- Linares J. Clin Microbiol Infect 2001; 7: Suppl 4: 8–15.
- Cosgrove S. E., Sakoulas G., Prencevich E. N. et al. Clin Infect Dis 2003; 36: 53–59.
- Gonzales C., Rubio M., Romero-Vivas J. et al. Clin Infect Dis 1999; 29: 1171–1177.
- Eguia J., Chambers H. Semin Resp Crit Care Med 2003; 24: 37–48.
- Wunderink R. G., Rello J., Cammarata S. K. et al. Chest 2003; 124: 1789–1797.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. Am J Infect Control 2002; 30: 458–475.
- Weber S., Gold H. Semin Resp Crit Care Med 2003; 24: 49–60.
- Nathisuwan S., Burgess D. S., Lewis J. S. Pharmacotherapy 2001; 21: 8: 920–928.
- Knothe H., Shah P., Kremery V. et al. Infection 1983; 11: 315–317.
- Babini G. S., Livermore D. M. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 183–189.
- Fluit A. C., Jones M. E., Schmitz F. J. et al. Clin Infect Dis 2000; 30: 454–460.
- Gunseren F., Mamikoglu L., Ozturk S. et al. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 373–378.
- Сидоренко С. В., Резван С. П., Еремичина Л. В. и др. Антибиотики и химиотер 2005; 50: 2–3: 33–41.
- Paterson D. L. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 697–701.
- Rahal J. J. Clin Microb Infect 2000; 6: Suppl 2: 2–6.
- Paterson D. L. 21st ICC, Birmingham, 1999. Abstract.
- Schiappa D. A., Hayden M. K., Matushek M. G. et al. J infect Dis 1996; 174: 529–536.
- Andes D., Craig W. A. 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 2001; Abstract.
- Березин А. Г., Ромашов О. М., Яковлев С. В., Сидоренко С. В. Антибиотики и химиотер 2003; 48: 7: 2–8.
- Gutmann L., Heritier C., Nordmann P. et al. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 755–758.
- Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed. / Ed. By Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R.. Churchill Livingstone, London, UK, 1995; 1980–2003.
- Giamarellou H. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 229–233.
- Страчунский Л. С., Решедько Г. К., Стецюк О. У. и др. Клин микробиол антимикроб химиотер 2003; 5: 1: 35–46.