

© ЗДЗИТОВЕЦКИЙ Д.Э., БОРИСОВ Р.Н., СКАЗКА Т.Б., КАМШИЛОВА В.В.

УДК 616.381-002-02-085:615.33

**ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ  
НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕ-  
ЛЕЙ РАСПРОСТРАНЁННОГО ПЕРИТОНИТА**

Д.Э. Здзитовецкий, Р.Н. Борисов, Т.Б. Сказка, В.В. Камшилова

Красноярский государственный медицинский университет им.

проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра  
хирургических болезней №1, зав. – к.м.н., доц. Д.Э. Здзитовецкий;

МУЗ «Городская клиническая больница №6 им. Н.С. Карповича», Красно-  
ярск, гл. врач – А.Б. Коган.

***Резюме.** В статье представлены результаты исследования антибиотикоре-  
зистентности 86 штаммов неферментирующих грамотрицательных возбу-  
дителей распространённого перитонита (РП), выделенных из перитонеально-  
го экссудата 147 больных. Установлено, что клинически значимой активност-  
ью в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. обладают эртапенем, ими-  
пенем, меропенем и сульперазон/сульбактам, а в отношении штаммов *P.*  
*aeruginosa* – полимиксин В, имипенем и меропенем.*

***Ключевые слова:** распространённый перитонит, программированная рела-  
паротомия, неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы, ан-  
тибиотикорезистентность.*

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович – к.м.н., доцент, зав. каф. хирургиче-  
ских болезней №1 КрасГМУ; e-mail: [zdz64@mail.ru](mailto:zdz64@mail.ru).

Борисов Роман Николаевич – заочный аспирант каф. хирургических болез-  
ней №1 КрасГМУ; e-mail: [borisov@fliknet.ru](mailto:borisov@fliknet.ru).

Сказка Татьяна Борисовна – зав. бактериологической лабораторией МУЗ «Городская клиническая больница №6 имени Н.С. Карповича»; тел. 8 (391) 2469358.

Проводимая эмпирическая антибактериальная терапия распространённого перитонита (РП), прежде всего, госпитального (послеоперационный перитонит) и внебольничного происхождения, требующих проведения этапных санаций брюшной полости, должна основываться на локальных данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей [1]. В последнее время среди возбудителей РП отмечено увеличение доли неферментирующих грамотрицательных аэробных бактерий [3]. Эти микроорганизмы, как правило, обладают низкой чувствительностью к различным классам антибактериальных препаратов, а также способностью приобретать резистентность в процессе лечения, что затрудняет проведение адекватной антибактериальной терапии РП [2].

Цель исследования: Оптимизация эмпирической антибактериальной терапии больных с РП.

### **Материалы и методы**

С целью изучения структуры и антибиотикорезистентности аэробных возбудителей РП в период с 2005 по 2007 гг. были обследованы 147 больных: у 116 (78,9%) больных перитонит был внебольничного происхождения, а у 31 (21,1%) – осложнял течение послеоперационного периода после плановых и экстренных операций на органах брюшной полости (послеоперационный перитонит).

Всего было исследовано 282 образца перитонеального экссудата, взятых во время первичной операции и последующих программированных санаций брюшной полости, из которых 197 (69,9%) образцов – при внебольничном перитоните и 85 (30,1%) – при госпитальном перитоните.

Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью традиционных методов. Чувствительность к антибиотикам осуществляли методом разведения в агаре Мюллера–Хинтон в соответствии с рекомендациями и критерия-

ми Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (CLSI/NCCLS) [5].

Результаты определения чувствительности *P. aeruginosa* к полимиксину В интерпретировали согласно критериям SFM, 2003 [4].

При характеристике чувствительности микроорганизмов использовали общепринятые категории: чувствительные, умеренно резистентные и резистентные. Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использован термин «нечувствительные штаммы», объединяющий умеренно-резистентные и резистентные микроорганизмы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows' 6.1» (StatSoft, USA). Описательная статистика представлена в виде процентных долей и стандартной ошибки доли. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах использовали критерий  $\chi^2$ . При проверке статистических гипотез значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### **Результаты и обсуждение**

Всего из перитонеального экссудата 147 больных РП было выделено 311 штаммов микроорганизмов, в том числе 182 штамма – при внебольничном РП и 129 – при госпитальном РП. Представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa*) были вторыми после энтеробактерий. В структуре возбудителей РП их удельный вес составил 27,7% (86/311). При анализе этих возбудителей по отдельности установлено, что *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa* с одинаковой частотой выделялись как при внебольничном РП – 10,4% (19/182) и 9,3% (17/182) соответственно ( $p=0,726$ ), так и при госпитальном – 20,9% (27/129) и 17,8% (23/129) ( $p=0,529$ ). Однако, в общем они достоверно чаще выделялись при госпитальном РП: 38,8% (50/129) против 19,8% (36/182) при внебольничном РП ( $p < 0,001$ ).

Данные о чувствительности к антибиотикам выделенных 86 штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий представлены на рис. 1.

Согласно представленным данным, 100% чувствительность неферментирующие грамотрицательные бактерии сохраняли только к полимиксину В. Хорошая чувствительность штаммов, выделенных как при внебольничном, так и при госпитальном перитонитах, сохранялась к имипенему – 91,7% и 92,0% соответственно, меропенему – 86,1% и 88,0% соответственно, цефоперазону/сульбактаму – 72,2 % и 74,0% соответственно. Чувствительность к остальным исследуемым антибиотикам была на уровне 50% и менее.

Обращает на себя внимание низкая активность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий антибиотиков, широко используемых для лечения тяжёлых, в том числе интраабдоминальных, инфекций. Так, чувствительность к амикацину микроорганизмов, выделенных при внебольничном и госпитальном перитонитах, составила 55,6% и 34,0% соответственно, цефепиму – 50,0% и 36,0% соответственно, цефтазидиму – 44,4% и 34,0% соответственно, ципрофлоксацину – 41,4% и 18,0% соответственно.

*Рис. 1. Чувствительность к антибиотикам неферментирующих грамотрицательных бактерий, выделенных от больных с РП (\* –  $p < 0,05$ ).*

Также низкая активность в отношении этих возбудителей выявлена у ингибиторзащищённых пенициллинов, пиперациллина/тазобактама и тикарциллина/клавуланата: 44,4% и 52,9% соответственно – при внебольничном РП, 38,0% и 56,5% соответственно – при госпитальном РП.

Результаты определения чувствительности к антибиотикам 46 исследованных штаммов *Acinetobacter spp.* представлены на рис. 2.

*Рис. 2. Чувствительность к антибиотикам штаммов Acinetobacter spp., выделенных от больных с РП (\* –  $p < 0,05$ ).*

Из представленных данных видно, что наибольшей активностью (100%) в отношении исследованных внебольничных и госпитальных штаммов *Acinetobacter spp.* обладали цефоперазон/сульбактам, имипенем, меропенем и эртапенем.

Пиперациллин и пиперациллин/тазобактам обладали низкой активностью в отношении внебольничных штаммов *Acinetobacter spp.* К пиперациллину нечувствительными были 84,2% исследованных штаммов, причём 79,0% из них были резистентными и 5,2% – умеренно резистентными. К пиперациллину/тазобактаму нечувствительными были также 84,2% исследованных внебольничных штаммов, из которых резистентными и умеренно резистентными были 31,6% и 52,6% штаммов соответственно. Что касается госпитальных штаммов *Acinetobacter spp.*, то они были нечувствительными к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму в 85,2% случаев, из которых резистентными к пиперациллину были 81,5% штаммов, к пиперациллину/тазобактаму – 25,9%.

Из исследованных цефалоспоринов наибольшей активностью обладал цефепим, к которому чувствительными были 31,6% внебольничных и 29,6% госпитальных штаммов ацинетобактеров. На втором месте по активности *in vitro* был цефтазидим, чувствительными к которому были 26,3% штаммов при внебольничном РП и 25,9% – при РП госпитального происхождения. Крайне низкой активностью в отношении внебольничных и госпитальных штаммов *Acinetobacter spp.* обладали цефотаксим (10,5% и 7,4% чувствительных штаммов соответственно) и цефоперазон (5,3% и 3,7% соответственно).

Ципрофлоксацин проявлял более высокую активность по сравнению с левофлоксацином в отношении внебольничных штаммов: 42,1% и 21,1% соответственно. Активность в отношении госпитальных штаммов *Acinetobacter spp.* ципрофлоксацина и левофлоксацина была одинаковой – 22,2% чувствительных штаммов.

Амикацин был более активен в сравнении с гентамицином в отношении внебольничных штаммов: 42,1% и 15,8% соответственно чувствительных ацинетобактеров соответственно. Чувствительность госпитальных штаммов *Acinetobacter spp.* к обоим аминогликозидам была немногим более 10%.

Таким образом, клинически значимой активностью в отношении штаммов *Acinetobacter spp.* обладали только четыре из всех бета-лактамных антибиотиков: цефоперазон/сульбактам, эртапенем, имипенем, меропенем.

Результаты определения чувствительности к антибиотикам 40 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных с РП, представлены на рис. 3.

*Рис. 3. Чувствительность к антибиотикам штаммов P. aeruginosa, выделенных от больных с РП (\* –  $p < 0,05$ ).*

Штаммы *P. aeruginosa* отличаются высокой частотой резистентности ко всем классам антибиотиков. Из бета-лактамных антибиотиков наибольшей активностью обладали имипенем и меропенем. Тем не менее, нечувствительными к ним были 17,6% и 29,4% штаммов соответственно при внебольничном перитоните, а при перитоните госпитального происхождения нечувствительными были соответственно 17,4% и 26,1% исследованных штаммов *P. aeruginosa*.

Низкой активностью в отношении *P. aeruginosa* характеризовались также пенициллины и цефалоспорины, традиционно называемые антисинегнойными. Так, резистентными к пиперациллину были 35,3% штаммов *P. aeruginosa* при внебольничном РП и 47,8% – при госпитальном РП, к пиперациллину/тазобактаму – 23,5% и 34,8%, тикарциллину/клавуланату – 47,1% и 43,5% штаммов соответственно. Из цефалоспоринов наибольшей активностью характеризовались цефепим, чувствительными к которому были 70,6% внебольничных и 43,5% госпитальных штаммов, и цефтазидим, чувствительность к которому проявляли 64,7% и 43,5% внебольничных и госпитальных штаммов *P. aeruginosa* соответственно. К остальным цефалоспорином чувствительными были от 11,8% до 43,5% исследованных штаммов.

Из аминогликозидов наибольшей активностью характеризовался амикацин, чувствительность к которому сохраняли 70,6% внебольничных и 60,9% госпитальных штаммов *P. aeruginosa*, тогда как к гентамицину чувствительными являлись 41,2% и 17,4% штаммов соответственно.

Фторхинолоны также характеризовались невысокой активностью: к ципрофлоксацину были нечувствительны 58,8% внебольничных и 87,0% госпитальных штаммов синегнойной палочки.

Из всех исследованных антибиотиков максимальной активностью обладал полимиксин В, чувствительность к которому составила 100%.

Таким образом, антибиотикорезистентность как внебольничных, так и госпитальных штаммов *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa* в настоящее время является серьёзной медицинской проблемой. Из всех антибиотиков, применяемых для лечения тяжёлой абдоминальной инфекции, клинически значимой активностью против штаммов *Acinetobacter spp.* обладают эртапенем, имипенем, меропенем и сульперазон/сульбактам. В отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* наибольшей активностью отличается полимиксин В, но, к сожалению, этот антибиотик недоступен для использования в российских стационарах. Препаратами выбора для лечения внебольничного РП, вызванного синегнойной палочкой, остаются имипенем, меропенем, пиперациллин/тазобактам, цефепим, цефтазидим и амикацин. В отношении госпитальных штаммов *P. aeruginosa* клинически значимую активность сохраняют только имипенем и меропенем.

## **THE PROBLEMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF NON-ENZYME GRAM-NEGATIVE PATHOGENS OF DIFFUSE PERITONITIS**

D.E. Zdzitovetsky, R.N. Borisov, T.B. Skazka, V.V. Kamshilova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** We studied antibiotic resistance of 86 strains of non-enzyme gram-negative pathogens of diffuse peritonitis. The pathogens were extracted from exudate of 147 patients. It was revealed that *Ertapenem*, *Imipenem*, *Meropenem* and *sulperazon/sulbactam* are significantly active against *Acinetobacter* spp. Polymyxin B; Imipenem and Meropenem are active against *P. Aeruginosa*.

**Key words:** diffuse peritonitis, program laparotomy, non-enzyme gram-negative microorganisms, and antibiotic resistance.

### Литература

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. – М. : Т-Визит, 2003. – 240 с.
2. Сидоренко С.В., Шуркалин Б.К., Попов Т.В. и др. Микробиологическая структура перитонита // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 15-17.
3. Mazuski J.E., Solomkin J.S. Intra-abdominal infections // Surg. Clin. North Am. – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 421-437.
4. Members of the SFM Antibiogram Committee. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie report 2003 // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2003. – Vol. 21, № 4. – P. 364-391.
5. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 14th informational supplement. NCCLS document M100-S14. 2004. NCCLS, Wayne, PA.