

14. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin. Chem.* 1993; 39(4): 561–77. PMID: 8472349.
- * * *
- *3. Ермолов А.С., Абакумов М.М., Соколов В.А. и др. Структура госпитальной летальности при сочетанной травме и пути ее снижения. *Хирургия.* 2006; 9: 16–20.
- *5. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Черенькая Т.В., Годков М.А., Дорфман А.Г. Инфекционные легочные осложнения в реанимации и интенсивной терапии у пострадавших с сочетанной травмой. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (4): 24–7.
- *6. Егорова Н.И., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (современное состояние вопроса). *Общая реаниматология.* 2010; 6 (1): 79–88.
- *7. Бодман К.-Ф., Лоренц Дж., Бауэр Т.Т., Эвиг С., Траутман М., Фогель Ф. Нозокомиальная пневмония: профилактика, диагностика, лечение. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2004; 6 (1): 92–102.
- *8. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К. Основные причины летальности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Скорая медицинская помощь.* 2010; 3: 64–9.
- *10. Чучалин А.Г. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. *Национальные рекомендации.* М.; 2009.
- *12. Афифи А., Эйзен С. *Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ.* М.: Мир; 1982.
- *13. Петри А., Сэбин К. *Наглядная статистика в медицине.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.

Received. Поступила 25.12.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 616.9-022-02:617-089.844]-085.33-078

Богомолова Н.С., Кузнецова С.М., Большаков Л.В.

РОЛЬ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА И ЛЕКАРСТВЕННОГО АНАМНЕЗА В ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ И АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, г. Москва

*Проанализированы результаты локального микробиологического мониторинга, проведенного в 2010–2013 гг., включившего исследование биологического материала больных с клиническими проявлениями инфекционно-воспалительных осложнений после реконструктивного оперативного вмешательства. Прослежены в динамике высеваемость основных возбудителей (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, представителей *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida spp.*) и их чувствительность к основным антибиотикам. Продемонстрирована роль локального мониторинга и знание «лекарственного анамнеза» в достижении эффективной стартовой эмпирической антибиотикотерапии.*

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции; возбудители; антибиотикорезистентность; локальный мониторинг; «лекарственный анамнез»; стартовая антибиотикотерапия.

Для цитирования: *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60(2): 20–26.

THE ROLE OF MICROBIOLOGICAL MONITORING AND DRUG HISTORY IN THE EFFECTIVENESS OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS AND ANTIBIOTIC TREATMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERIES

Bogomolova N.S., Kuznetsova S.M., Bolshakov L.V.

Petrovsky Russian Research Centre of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

*Material and methods: We analyzed the results of the local microbiological monitoring carried out in 2010–2013. The monitoring included the study of biological material of patients with clinical signs of infectious and inflammatory complications after reconstructive surgery. We studied the dynamics of the isolation of major pathogens (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, representatives of *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida spp.*) and their sensitivity to major antibiotics. Results: We demonstrated the role of local monitoring and knowledge of the "drug history" in achieving of effective starting empirical antibiotic therapy.*

Key words: nosocomial infection, pathogens, antibiotic resistance, local monitoring, "drug history", starting antibiotic therapy

Citation: *Anesteziologya i reanimatologiya.* 2015; 60(2): 20–26.

В практике современной хирургии, в частности специализирующейся в области реконструктивных оперативных вмешательств, особое внимание уделяется вопросам антибиотикопрофилактики (АБП) и антибиотикотерапии (АБТ) послеоперационных инфекционно-септических осложнений. Наиболее частыми среди них являются вентиляторассоциированная пневмония (ВАП), катетерассоциированные ангиогенные и мочевые инфекции, инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), сепсис, медиастенит, перитонит и другие нозокомиальные (госпитальные, внутрибольничные) инфекции.

Большинство современных нозокомиальных инфекций (НИ) развивается вследствие инфицирования пациентов госпитальными штаммами микроорганизмов (бактерий и грибов), характеризующихся полирезистентностью к антибиотикам. Наиболее часто полирезистентные штаммы выделяют от больных, находящихся в ОРИТ и послеоперационных отделениях. В целом частота возникновения НИ в ОРИТ в 5–10 раз выше по сравнению с другими отделениями и в

среднем составляет около 20% [1], что непосредственно связано с тяжестью состояния больных, развитием кросс-инфекции и применением в АБТ препаратов широкого и ультраширокого спектра действия.

Однако в течение последних 10–15 лет наблюдается отчетливая тенденция выделения полирезистентных штаммов микроорганизмов, имеющих внебольничное происхождение, от пациентов, получивших неоднократное, иногда и с младенческих лет, амбулаторное лечение антибиотиками широкого спектра действия, что закономерно привело к распространению штаммов, резистентных не только к широко используемым антимикробным препаратам (АМП), но и развитию такого побочного экологического эффекта АБТ, как «параллельный ущерб» (англ. – collateral damage). Суть последнего в селекции антибиотикорезистентности не только среди штаммов возбудителей, на которых была направлена АБТ, но и среди микроорганизмов, не являвшихся этиологически значимыми, т. е. в формировании резистентности у микроорганизмов, не являющихся на определенный момент целью АБТ [2, 3].

Российские клиники принимали участие в международных исследованиях антибиотикорезистентности (NPRS1, MYSTIC 2, Micgoma 3 и др.), а также и в национальных многоцентровых исследованиях (СТЕНТ4, РЕЗОРТ5, РЕВАНШ6), объектом которых были

Информация для контакта:

Кузнецова Светлана Максимовна

Correspondence to:

Kuznetsova S.M., e-mail: domrab37@mail.ru

нозокомиальные штаммы *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus* spp., выделенные в ОРИТ России [4, 5]. Полученные в исследовании РЕ-ВАНШ данные показали, что НИ в российских ОРИТ наиболее часто вызывают представители энтеробактерий (34,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (27,3%), *S. aureus* (18,8%), *Acinetobacter* spp. (20,4%) и энтерококки (5,7%) [6]. По результатам зарубежных исследований, на долю грамположительных бактерий приходилось около 60% всех НИ, грамположительных – 30–35%, грибов – 5–10% [7].

Проведенный нами ранее ретроспективный анализ этиологической структуры инфекционно-септических осложнений в послеоперационном периоде у больных в ОРИТ и других отделениях реконструктивной хирургии РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАН показал, что в течение 5-летнего периода наблюдения отмечалась отчетливо выраженная смена преобладающих возбудителей, выделяемых из клинического материала больных [8]. Так, если в 2005–2007 гг. наблюдалось преобладание представителей семейства *Enterobacteriaceae*, удельный вес которых колебался в пределах 41,8–49,4%, то к 2008–2009 г. он снижился в 1,5–2 раза, составляя 24,5%. Противоположная картина просматривалась в отношении грамположительных кокковых микроорганизмов: в 2005–2007 гг. их удельный вес колебался в пределах от 19,3 до 22,8%, а в 2008–2009 гг. он повысился в 2 раза и более, составив 46,8–53,9%.

Согласно современным данным, ИОХВ занимают одно из первых мест по частоте (15–20%) в ряду послеоперационных НИ с тенденцией к повышению как в абсолютных, так и относительных цифрах. Несомненным прорывом в деле профилактики ИОХВ стала АБП, подразумевающая однократное внутривенное введение АМП за 30–60 мин до хирургического разреза, в период индукции анестезии, который считается наиболее эффективным, исходя из представления о существовании «решающего» 4-часового периода, в течение которого развивается воспалительная реакция, появляется местное воспаление и выявляются размеры поражения. Поэтому, если антибиотик начинать вводить лишь спустя 4 ч и более после окончания операции, то его профилактический эффект будет сведен к нулю. Введение 2-й и 3-й дозы антибиотика периоперационно бывает необходимо в том случае, если период полувыведения препарата ($T_{1/2}$) короткий, а операция длится долго. Систематизация данных, полученных во множестве исследований, убедительно показывает, что АБП способна снизить частоту ИОХВ до 1–2% при условии чистых и до 10% при контраминированных вмешательствах. Применительно к операциям реконструктивной хирургии (протезирование или трансплантация органов, сердечно-легочное шунтирование, плановое микрохирургическое вмешательство и пр.), когда даже минимальный риск заражения может привести к катастрофическим последствиям, проводить периоперационную АБП абсолютно необходимо.

Серьезной проблемой для современной медицины является развитие катетерассоциированных инфекций кровотока (КАИК), которые значительно ограничивают возможности центрального сосудистого доступа. По данным, опубликованным в литературе, на долю ангиогенных инфекций, связанных с катетеризацией центральных вен, приходится от 3 до 8% случаев НИ в ОРИТ [9], при этом атрибутивная летальность находится в прямой зависимости от возбудителя и может достигать 19–25% [10].

В патогенезе КАИК лежит формирование на внутренней или наружной поверхности катетера микробной биопленки, при этом выделяется несколько фаз: адгезия (прилипание к биологической поверхности с помощью ресничек или пилей), колонизация (формирование микроколоний) и созревание биопленки. Из зрелой биопленки происходит выделение, или дисперсия, планктонных микроорганизмов в окружающую среду. Основным возбудителем заболевания, ассоциированного с образованием биопленок, как правило, является и продуцентом собственно биопленок [10]. Значение биопленки в клинике является неоспоримым фактом, так как 60–95% микроорганизмов, участвующих в инфекционном процессе, находится в форме микробных сообществ, обладающих устойчивостью к антибиотикам разных групп [11]. Различия заключаются лишь в степени выраженности процесса, составе биопленки и ее чувствительности к антибиотикам, которые за последние 2 десятилетия существенно изменились. Так, согласно данным NNIS (США), в этиоструктуре КАИК удельный вес грамположительных микроорганизмов повысился с 42 до 64%, при этом наиболее частой причиной инфекции являлись коагулазоотрицательные стафилококки (в 37,3% случаев), *S. aureus* встречался в 12,6%, а энтерококки – в 13,5% случаев [12]. По нашим данным, за 5-летний период наблюдения соотношение между 4 изученными видами грамположительных кокковых микроорганизмов, выделяемых из центрального венозного доступа (ЦВК), было следующим: наиболее часто высевались *S. epidermidis* (72,5%) и *E. faecalis* (13,3%), а доля *S. aureus* и *E. faecium* составляла соответственно 10 и 4,1% [13].

Современные реанимационные технологии, применяемые в реконструктивной хирургии, довольно часто сопровождаются разви-

тием у пациентов тяжелых ятрогенных осложнений; среди них инфекционно-воспалительные заболевания трахеи и пищевода (трахеопищеводный свищ и др.), развивающиеся в том числе и вследствие длительной ИВЛ, что приводит к развитию локального длительно персистирующего инфекционно-септического процесса. В такой ситуации проведение грамотной интраоперационной АБП и послеоперационной АБТ крайне важно для предотвращения генерализации инфекционно-септических осложнений [14].

Интраабдоминальная инфекция (ИАИ) как послеоперационное осложнение в реконструктивной хирургии представляет актуальную проблему, поскольку летальность при этой патологии варьирует от 3,5% при пенетрации брюшной полости до 85% у больных с абдоминальным сепсисом [15]. При нозокомиальной природе ИАИ, в частности перитонита, помимо ведущей роли представителей семейства *Enterobacteriaceae* в ассоциации с анаэробами, спектр возбудителей является менее предсказуемым, чем при внебольничных ИАИ. Он, как правило, расширен за счет грамотрицательных неферментирующих бактерий (НФГБ) – *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, энтерококков, других энтеробактерий (*Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*). Основным показанием к АБТ интраабдоминальных инфекций является развитие местного или генерализованного перитонита, которые требуют безотлагательной адекватной предоперационной, периоперационной АБТ и сразу после хирургического вмешательства, направленного на удаление источника инфекции или его дренирование [16]. Имеются многочисленные исследования влияния стартовой АБТ на исход лечения, так как при неадекватной стартовой терапии у больных с ИАИ летальность повышалась с 12 до 23%, а длительность пребывания больного в стационаре увеличивалась на 10 дней и более [17]. Пилотное многоцентровое исследование этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей перитонитов, проведенное НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск), показало, что наиболее частыми возбудителями перитонитов как вне-, так и внутрибольничного происхождения являлись *E. coli* и *Klebsiella* spp., среди которых продукция бетагалактамаз расширенного спектра (БЛРС) была выявлена у 21% внебольничных и у 59% нозокомиальных штаммов [18]. Этиотропное лечение ИАИ часто бывает затруднено из-за малодоступного и неадекватного контроля над очагом инфекции. Правильным эмпирическим выбором АМТ в таких случаях является знание локальной этиологии и эпидемиологии резистентности. Все это свидетельствует о целесообразности микробиологического исследования материала из брюшной полости с идентификацией возбудителей и определением их чувствительности к антибиотикам.

Нозокомиальная пневмония (НП) является одним из наиболее часто встречающихся в реконструктивной хирургии инфекционных осложнений и самым частым у больных ОРИТ, находящихся на ИВЛ (НП_{ИВЛ}), а также в ранний послеоперационный период. Существует определенная зависимость между началом развития НП, наличием предшествующей АБТ, фоновым состоянием пациента (пожилой возраст, аспирация, длительная ИВЛ, зондовое питание, горизонтальное положение, проведение операций и анестезии и др.), этиологической структурой и устойчивостью возбудителей к антибиотикам [19]. Программа микробиологической диагностики НП включает исследование биологического материала из дыхательных путей, крови и при необходимости плевральной жидкости.

Особую группу представляют НИ в трансплантологии, в частности в трансплантологии почек. У пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), ожидающих трансплантацию почки на гемо- и перитонеальном диализе, предшествующая длительная АБТ неизбежно приводит к колонизации мочевыводящих путей (МВП) полирезистентной микрофлорой [20]. У таких больных в раннем послеоперационном периоде развивается инфекционно-воспалительные осложнения, которые отрицательно сказываются на функции почечного трансплантата и его выживаемости [21]. Новые поколения АМП, как и обязательная периоперационная АБП, применяемая за последние 15 лет, привели к сокращению количества инфекционно-септических осложнений после трансплантации органов [21, 22]. Однако нерешенным остается вопрос относительно длительности АБТ у реципиентов почечного трансплантата, поскольку пролонгированная АБТ ведет к росту резистентности микрофлоры [23], что требует ограничений в применении антибиотиков, в частности при бессимптомной бактериурии [24]. Для контролируемой ситуации у реципиентов с бактериальной колонизацией и бессимптомной бактериурией необходим микробиологический мониторинг как один из постулатов адекватной АБП и эффективной АБТ [25].

В развитых странах НИ в многопрофильных стационарах диагностируются у 5–10% пациентов, причем общим для них является то, что 90% имеют бактериальное происхождение [26]. Однако в последние годы наблюдается тенденция роста нозокомиальных поверхностных и глубоких микозов, вызванных дрожжевыми

и мицелиальными грибами. Это связано с увеличением популяции иммунокомпрометированных пациентов, в частности находящихся на иммуносупрессивной терапии после аллотрансплантации органов и тканей; онкологических больных, получающих цитостатическую химиотерапию; больных после длительной АБТ и др. Наиболее распространенными формами оппортунистических микозов являются кандидозы и в меньшей степени аспергиллезы. Они встречаются и у пациентов с нормальным иммунитетом, но особого внимания требуют больные с тяжелой соматической патологией, находящиеся в ОРИТ, при высокой частоте использования инвазивных устройств и инородных материалов (катетеры, шунты и пр.). Само по себе пребывание в ОРИТ является независимым фактором риска развития инфекции, вызванной микроорганизмами родов *Candida* и *Aspergillus*.

Ситуация усугубляется еще и тем, что нередко послеоперационная терапия начинается с назначения АМП широкого или ультра (сверх)широкого спектра действия при первых клинических подозрениях на наличие инфекционного осложнения. Такое нерациональное применение АМП приводит к развитию клинически значимых побочных эффектов, увеличению финансовых расходов, несет риск развития НИ и распространения устойчивых штаммов. Все перечисленное выше свидетельствует о необходимости применения, в частности в реконструктивной хирургии, политики оптимизации АБП и АБТ. Действенным инструментом оптимизации применения АМП является обеспечение эффективного использования антибиотиков.

В задачу настоящей работы входил анализ периодического локального микробиологического мониторинга с целью оптимизации антимикробной профилактики и лечения больных с послеоперационными инфекционно-септическими осложнениями при реконструктивном хирургическом вмешательстве.

Материал и методы. В исследование включали случаи выделения условно-патогенных микроорганизмов (бактерий и грибов) из биологического материала больных с клиническими проявлениями инфекционно-воспалительных осложнений, получавших лечение в период пребывания в ОРИТ и ранний послеоперационный период в следующих отделениях центра: кардиохирургическом, хирургии легких и средостения, сосудистой хирургии, микрохирургии, пересадки печени и почек, нейрохирургии, хирургии позвоночника.

Материалом для исследования служили кровь, мазки со слизистой трахеи и ран, моча, отделяемое бронхоальвеолярного лаважа, смыв с центрального венозного и других катетеров, отделяемое трахеостомы, мокрота, плевральная жидкость, ликвор и др.

Первичный посев биоматериала проводился на кровяной агар, агаризованные среды Эндо и Сабуро. При обнаружении колоний грибов после их микроскопирования проводился посев на среду Кандиселект 4 (BIO RAD) – хромогенную среду для прямой визуализации по цвету и форме колоний четырех основных видов грибов рода *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Видовую идентификацию бактерий и количественное определение чувствительности к антибиотикам выделенных штаммов выполняли с использованием микробиологического анализатора VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция).

Результаты определения чувствительности оценивали в соответствии с МУК 42.1890-04 и стандартом терапевтической интерпретации минимальной подавляющей концентрации (МПК) в соответствии с CLSIM100-S21. При распределении штаммов по степени чувствительности (S, I и R) использовали пороговые значения диаметров зон подавления роста, предлагаемые CLSI M100-S23 [27]. Умеренно резистентные и резистентные штаммы объединялись под термином «нечувствительные». О продукции БЛРС судили, исходя из показателей тест-системы AST-GN102, прилагающейся к анализатору VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция).

Чувствительность к диоксидину определялась диско-диффузионным методом. Нагрузка на диск составляла 130 мкг. Штамм считали чувствительным к диоксидину, если зона подавления роста составляла 11 мм и более.

Обработку полученных результатов осуществляли с использованием компьютерных программ «Микроб-2» и «Микроб-Автомат», позволяющих получать данные в любом временном диапазоне с целью сравнительной оценки показателей, в том числе в динамике у конкретного больного.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ частоты послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений в целом по центру с 2010 по 2013 г. показал, что количество их колеблется в пределах от 3,11 до 4,65% (от общего количества прооперированных больных), причем преобладают среди них пневмония (0,94–1,2%), нагноение послеоперационной раны (0,4–0,65%), сепсис (0,42–0,45%) и перитонит (0,14–0,33%). В перечне значительно реже развивающихся послеоперационных осложнений были трахеобронхит (0,02–0,26%), нагноившаяся гематома (0,23–0,61%), медиастинит (0,1–0,4%), несостоятельность анастомоза (0,17–0,29%), абсцесс в брюшной полости (0,04–0,9%), панкреатит, холангит (0,18–0,35%).

Анализ результатов исследования образцов биоматериала от больных показал, что в выделяемой нозокомиальной микрофлоре, несмотря на некоторые колебания в частоте встречаемости проблемных возбудителей (в зависимости от источника выделения), в целом доминируют (в убывающем порядке) стафилококки, энтерококки, энтеробактерии, НФГБ, а также грибы рода *Candida*.

Высеваемость и чувствительность к антибиотикам стафилококков и энтерококков. В исследуемый период доля грамположительных кокковых микроорганизмов колебалась в пределах от 18,9 до 23,6% в зависимости от вида клинического материала. Штаммы *S. aureus* наиболее часто выделялись из нагноившихся послеоперационных ран, из Т-образной трубки, крови и смывов из ЦВК, а для *S. epidermidis* основными источниками выделения являлись моча, слизистые, раневое отделяемое, кровь из ЦВК, отделяемое по дренажам и имплантаты. Частота выделения штаммов *S. aureus* по годам существенно не различалась, а что касается штаммов *S. epidermidis*, то этот показатель увеличился в 1,8 раза. При этом наблюдалось изменение соотношения между *S. epidermidis* и *S. aureus*, которое составило 2,7 раза.

Выделение *S. aureus* из мочи расценивалось как выявление возбудителя инфекционного осложнения (независимо от концентрации КОЕ в 1 мл мочи), что требовало проведения АБТ. При выделении *S. epidermidis* диагноз бактериурии ставился, исходя из количественной оценки обсемененности мочи, а именно при 10^3 – 10^4 КОЕ/мл мочи и выше.

Исследование частоты высеваемости грамположительной кокковой микрофлоры из внутрисосудистых устройств, в частности из ЦВК, показало четко выраженное преобладание (в 2–3 раза) этого показателя для *S. epidermidis* и *E. faecalis*. Все шире использование при реконструктивных операциях различных биоматериалов, внедряемых в организм больного, сопровождается этиологическим лидерством *S. epidermidis* в развитии биоматериалассоциированных инфекций. Так, *S. epidermidis* нередко является причиной инфекционного эндокардита искусственного клапана сердца или внутрисердечных имплантов. Это обусловлено прежде всего способностью *S. epidermidis* образовывать биопленки, в том числе на изделиях медицинского назначения, превращая их в резервуар генов, детерминирующих метициллинорезистентность (MR), которые в случае горизонтального переноса могут усиливать патогенный потенциал и у *S. aureus* [28]. Микроорганизмы в составе биопленок (сессильные формы) характеризуются не только множественной антибиотикорезистентностью, но также и устойчивостью к воздействию иммунной системы макроорганизма. В составе биопленки на медицинских имплантах и оборудовании они существенно затрудняют терапию, повышают ее стоимость и могут привести к летальному исходу [29, 30]. Практически единственным способом избежать этого является удаление импланта.

Все это свидетельствует о необходимости при проведении АБТ разграничения колонизации и контаминации при клинической картине заболевания, требующего соответствующего лечения. Если инфекционный процесс вызван коагулазонегативным стафилококком, то в ряде случаев бывает достаточным проведение традиционной АБТ. Особенно важной является своевременность диагностики MRSA-инфекции, поскольку ее возбудитель (*S. aureus*) оказывает существенное влияние на течение заболевания и степень его тяжести: так, согласно результатам метаанализа [31], при MRSA-инфекции почти в 2 раза выше риск летального исхода и себестоимость лечения [32].

Количество больных с клинической картиной стафилококкового сепсиса нозокомиального происхождения в исследуемый период (2010–2013 гг.) было в пределах от 0,42 до 0,47% случаев от общего количества прооперированных больных за год. В то же время количество штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделяемых из гемокультуры, составляло 4,96 и 4,86% соответственно (от общего количества штаммов, выделяемых от больных в течение года) при четко выраженной картине их увеличения (в 2 раза и более) в последние годы. Соответственно количество случаев бессимптомной стафилококковой бактериемии увеличилось, с наибольшей вкладом в этиологию стафилококковых бактериемий штаммов *S. epidermidis*, на долю которых приходилось 55,4% случаев.

Подавляющее большинство случаев с выявлением *S. epidermidis* и других коагулазонегативных стафилококков в циркулирующей крови больных могло быть отнесено либо к транзитной бактериемии (связанной с инструментальным осмотром), либо к постоянной (или продолжительной) бактериемией у кардиохирургических больных с пересаженными клапанами сердца. У ряда больных отмечалась периодическая бактериемия, связанная с манипуляциями в области хронических очагов инфекции (в частности, у больных с ятрогенными инфекционно-воспалительными осложнениями в области трахеи и пищевода). В таких случаях при бессимптомной и малосимптомной бактериемии мы считали достаточным проведение постоянного мониторинга гемокультуры или при необходимости проведение традиционной АБТ.

Таблица 1

Чувствительность (в %) к антибиотикам штаммов *S. epidermidis*, выделенных в 2010–2013 гг.

Антибиотик	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Ванкомицин	100	97,6	100	100
Фузидин	80,6	90,0	–	–
Линезолид	100	100	100	100
Тигециклин	86,1	100	100	100
Рифампицин	76,9	76,3	72,7	70,6
Моксифлоксацин	75,4	87,3	86,4	100
Левифлоксацин	39,4	36,3	31,8	29,7

Сепсис, обусловленный грамположительной кокковой микрофлорой (в большинстве случаев *S. epidermidis*), как осложнение основного заболевания с вовлечением очага инфекции, сопровождающийся генерализованным воспалением и полиорганной недостаточностью, что требовало применения схемы терапии, назначаемой при бактериальном сепсисе, был верифицирован за описываемый период у 14–23 больных ежегодно.

Основными источниками выделения энтерококков являлись моча, слизистая трахеи, раневое отделяемое в послеоперационный период (в основном по дренажам при абдоминальных инфекциях) и ЦВК. Прослеживался выраженный рост частоты высеваемости *Enterococcus faecalis* при преобладании в 3,3 раза его доли по отношению к *E. faecium*. Оценить клиническую значимость энтерококков, высеваемых из крови (*E. faecalis* 3,1–4,8%, *E. faecium* 3,2–4,7%), было довольно затруднительно из-за частого выделения их в ассоциациях с другими микроорганизмами.

Высев энтерококков из крови в чистой культуре в большинстве случаев расценивался как транзиторная бактериемия, поскольку он был однократным и не сопровождался клинической картиной сепсиса. Доля энтерококков, выделенных из мочи (*E. faecalis* и *E. faecium*), при высокой степени бактериурии (10^5 микробных клеток/мл и выше) у больных, которым была проведена родственная аллотрансплантация почки, колебалась в пределах от 4,8 до 4,9%, что требовало назначения АБТ, исходя из данных по чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам. Оценить этиологическую значимость энтерококков особенно проблематично при абдоминальных инфекциях нозокомиального происхождения. Так, при применении интенсивной АБТ под ее селективным давлением из кишечника возможна элиминация банальной (чувствительной к антибиотикам) микрофлоры и на фоне активной иммуносупрессии (в частности, у больных с трансплантированными органами и тканями) ее замещение на энтерококковую флору, однако вопрос этиологической значимости этих микроорганизмов, обладающих низкой инвазивностью, в развитии клинической симптоматики ИАИ, остается нерешенным.

Изучение чувствительности стафилококков к антибиотикам (табл. 1 и 2) показало, что штаммы *S. epidermidis* сохраняли чувствительность в 100% случаев к ванкомицину, линезолиду и тигециклину, в 80–90% – к фузидину, в 75–100% – к моксифлоксацину, в 70–75% – к рифампицину и только в 30–36% случаев – к левифлоксацину.

Изученные штаммы *S. aureus* сохраняли чувствительность в 100% случаев к линезолиду, в 98,1–100% – к ванкомицину, в 98,3–100% к фузидину, в 88,5–100% к тигециклину, в 83,3–93,0% к моксифлоксацину, в 83,3–92% к рифампицину и в 67,9–81% случаев к левифлоксацину (см. табл. 2).

Таблица 2

Чувствительность (в %) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в 2010–2013 гг.

Антибиотик	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Ванкомицин	100	98,1	100	100
Линезолид	100	100	100	100
Тигециклин	88,5	100	100	100
Фузидин	98,3	100	–	–
Рифампицин	89,6	91,9	91,2	83,3
Моксифлоксацин	89,1	92,8	85,3	83,3
Левифлоксацин	67,9	80,9	76,7	75,2

Таблица 3

Чувствительность (в %) к антибиотикам штаммов *E. faecalis*, выделенных в 2010–2013 гг.

Антибиотик	2010 г. (n = 76)	2011 г. (n = 93)	2012 г. (n = 91)	2013 г. (n = 71)
Линезолид	97,1	96,4	97,7	97,1
Ванкомицин	82,6	98,8	95,4	95,8
Амоксициллин/ клавуланат	98,2	92,5	91,8	–
Ампициллин	84,1	36,6	33,7	25,8
Хлорамфеникол	21,7	25,0	17,6	20,4
Моксифлоксацин	35,5	50,0	35,2	36,2
Левифлоксацин	28,9	47,7	33,0	33,8
Эритромицин	4,4	17,0	15,7	19,4
Азитромицин	4,9	0	0	0
Тигециклин	74,2	97,6	100	100

Таким образом, анализ динамики изменения чувствительности штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* к современному набору противостафилококковых антибиотиков показывает, что за исключением левифлоксацина, для которого наблюдалась определенная тенденция уменьшения доли чувствительных к нему штаммов *S. epidermidis* (с 39,4 до 29,7%), выделяемые у хирургических больных штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis* сохраняют чувствительность к ванкомицину, линезолиду, тигециклину и фузидину при некоторой тенденции снижения чувствительности к рифампицину и моксифлоксацину (штаммы *S. aureus*).

При сравнительной оценке чувствительности стафилококков к фторхинолонам – моксифлоксацину и левифлоксацину установлено преобладание чувствительных к моксифлоксацину штаммов по сравнению с чувствительностью к левифлоксацину, особенно среди штаммов *S. epidermidis* (практически в 3 раза). Все штаммы *S. aureus*, устойчивые к оксациллину (MRSA-штаммы), характеризовались перекрестной устойчивостью к цефокситину и ассоциированной устойчивостью к эритромицину, азитромицину и доксициклину.

Изучение чувствительности к антибиотикам штаммов энтерококков показало (табл. 3 и 4), что наиболее активными были: линезолид, к которому сохраняли чувствительность 96–97 и 92–97% штаммов среди *E. faecalis* и *E. faecium* соответственно; ванкомицин, к которому были чувствительны 95–98% штаммов среди *E. faecalis* и 90–95% штаммов среди *E. faecium*, а также тигециклин, к которому характеризовались чувствительностью 74–100% штаммов *E. faecalis* и 95–100% штаммов среди *E. faecium*. Обращает на себя внимание последовательное снижение чувствительности штаммов *E. faecalis* к ампициллину: с 84,1% в 2010 г. до 25,8% в 2013 г. Необходимо отметить, что в 2007 и 2008 гг., по нашим данным, чувствительность к ампициллину сохранялась у 90–93% штаммов *E. faecalis*. Возможно, что довольно интенсивное использование в лечении кокковой септицемии ампиокса в предшествующее 10-летие в РНЦХ привело к

Таблица 4

Чувствительность (в %) к антибиотикам штаммов *E. faecium*, выделенных в 2010–2013 гг.

Антибиотик	2010 г. (n = 49)	2011 г. (n = 41)	2012 г. (n = 31)	2013 г. (n = 19)
Линезолид	97,9	97,4	92,2	91,9
Ванкомицин	95,8	90,0	90,3	89,5
Амоксициллин/ клавуланат	9,3	12,5	10,0	2,1
Ампициллин	0	2,3	0	0
Хлорамфеникол	43,3	65,7	12,5	34,0
Моксифлоксацин	6,4	7,5	3,2	5,3
Левифлоксацин	0	5,2	0	2,1
Эритромицин	0	2,4	6,5	0
Азитромицин	0	0	0	0
Тигециклин	95,2	97,6	100	100

Таблица 5

Динамика (в %) высеваемости грамотрицательных бактерий у больных в 2010–2013 гг.*

Микроорганизмы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,7	17,7	16,4	17,9
<i>Acinetobacter</i> spp.	2,3	3,0	3,4	3,6
Прочие НФГБ	4,3	9,8	9,2	8,9
<i>Escherichia coli</i>	8,4	19,3	12,5	12,8
<i>Klebsiella</i> spp.	6,5	10,0	7,9	7,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	2,0	5,4	7,7	4,5
Прочие энтеробактерии	27,0	3,5	1,9	4,1
Всего ...	38,9	68,7	59,0	58,9

Примечание. * – по отношению к общему количеству выделенных штаммов микроорганизмов (грибковых и бактериальных). развитию и распространению ампициллинорезистентных штаммов *E. faecalis*. Что касается штаммов *E. faecium*, то начиная с 2007 г. практически не выделено штаммов, чувствительных к ампициллину (этот признак с успехом используется для видовой дифференциации *E. faecium* и *E. faecalis*).

Что касается чувствительности к фторхинолонам (ФХ), то при практическом отсутствии штаммов *E. faecium*, чувствительных к левофлоксацину (2,1–7,5%) и моксифлоксацину (3,2–7,5%), чувствительными к этим ФХ были 28,9–47,7 и 35,2–50% штаммов *E. faecalis* соответственно. В основном чувствительность к этим двум препаратам была практически на одном уровне. Изучение чувствительности штаммов *E. faecalis* к эритромицину показало некоторую тенденцию повышения доли чувствительных к нему штаммов (с 4,4 до 19,4%) при практическом отсутствии чувствительных к нему штаммов среди *E. faecium*. Не выделено ни одного штамма энтерококка, чувствительного к азитромицину.

Высеваемость и чувствительность к антибиотикам грамотрицательных бактерий. Грамотрицательные бактерии в последние годы преобладали в этиологической структуре НИ в целом по центру, при этом в ОРИТ они неизменно на 1-м месте. Наиболее актуальны из них представители семейства *Enterobacteriaceae* и НФГБ (табл. 5). Преобладающими микроорганизмами среди энтеробактерий (независимо от профиля отделения и в большинстве случаев от источника выделения) были *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. и *Proteus* spp. Эти микроорганизмы наиболее часто выделялись из мочи, крови, послеоперационного раневого отделяемого, эндотрахеальной трубки. Они и рассматривались в качестве возбудителей инфекционно-септических осложнений после хирургического вмешательства при соответствующей клинической картине (ИМП, инфекции кровотока, ИАИ, НП, ИКМТ, КАИК).

Анализ динамики приобретенной резистентности у энтеробактерий за 10-летний период наблюдения (2004–2014 гг.) к 5 беталактамам антибиотикам – цефепиму, имипенему, пиперациллину/тазобактаму, цефоперазону/сульбактаму и цефтазидиму показал, что наблюдается отчетливо выраженное нарастание устойчивости ко

Таблица 6

Спектр НФГБ, выделенных из различного клинического материала больных в 2010–2013 гг.

Микроорганизмы	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	135 (57,4)	109 (54,2)	87 (46,8)	42 (40,8)
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (0,4)	6 (3,0)	3 (1,6)	2 (1,9)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2 (0,8)	3 (1,5)	2 (1,1)	1 (0,9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16 (6,8)	25 (12,4)	15 (8,1)	9 (8,7)
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	4 (1,7)	1 (0,5)	6 (3,2)	1 (0,9)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	19 (8,1)	7 (3,5)	2 (1,1)	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22 (10,3)	26 (12,9)	51 (27,4)	29 (28,2)
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	3 (1,3)	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (3,9)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 (0,4)	3 (1,5)	0	0
Другие НФГБ	32 (13,6)	20(8,8)	13 (7,2)	12 (11,7)
Всего ...	235 (100)	227 (100)	180 (100)	103 (100)

Примечание. * – по отношению к общему числу НФГБ.

всем беталактамам. Количество устойчивых к ним штаммов колеблется в пределах от 60 до 80%. Более всего это относится к штаммам *E. coli* и *K. pneumoniae*.

Необходимо отметить, что роль *E. coli* как нозокомиального патогена на протяжении последнего 10-летия постоянно возрастает. В ряде стран она является первым по частоте среди энтеробактерий возбудителем НИ, входя в состав так называемой основной пятерки возбудителей НИ – ESKAPE (*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp.). Основной проблемой лечения НИ, вызванных нозокомиальными штаммами энтеробактерий, является продукция ими БЛРС, которые инактивируют беталактамы антибиотиками (пенициллины, карбапенемы, цефалоспорины). Эти штаммы обладают резистентностью к цефалоспорином I–IV поколений и множественной резистентностью к другим классам антибиотиков, в том числе к некоторым фторхинолонам, в частности к цiproфлоксацину. Наибольшее беспокойство вызывает появление и распространение штаммов, резистентных к карбапенемам (имипенему, карбапенему и эртапенему), причем это связано как с передачей мобильных генетических элементов, так и клональным их распространением [33].

Среди НФГБ наибольшую этиологическую значимость представляют штаммы *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. (табл. 6). Анализ частоты выделения НФГБ в зависимости от вида клинического материала показал, что наиболее часто эти штаммы выделялись со слизистой трахеи, из трахеостомы, бронхиального лаважа, ЦВК, дренажей, из биоптатов нагноившихся послеоперационных ран, а также у больных с послеоперационной пневмонией (*A. calcoaceticus* – *A. baumannii*-комплекс) и нагноением в области операционного вмешательства. В ряде случаев *A. baumannii* высеян из крови, но в невысоком титре и в ассоциации с другими бактериями. Повторное выделение *A. baumannii* из других локусов при одновременном высеве альтернативных бактерий (*K. pneumoniae*, *Streptococcus* spp. и др.) в невысоком титре и без клинической картины генерализованного процесса интерпретировалось нами как колонизационная резистентность.

В литературе имеются противоречивые мнения о взаимосвязи между колонизацией и инфекцией, вызванной *A. baumannii*, и увеличением атрибутивной смертности [34]. Наш опыт показал, что в случаях развития тяжелой полимикробной инфекции, закончившейся летальным исходом, *A. baumannii* у таких больных высеивался наряду с другими микроорганизмами, но при низком показателе обсемененности, что не позволяло говорить об атрибутивной летальности, но, несомненно, являлось фактором, утяжелявшим состояние больного.

Результаты сравнительной оценки чувствительности к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с НИ в ОРИТ и отделениях реконструктивной хирургии, показали, что наибольшей активностью за 4-летний период характеризовались полимиксин В и полимиксин Е (колистин): к ним сохраняли чувствительность 92,2 и 100% штаммов соответственно. Наблюдалась выраженная тенденция снижения чувствительности штаммов *P. aeruginosa* к карбапенемам: к имипенему с 70–80% в 2004–2007 гг. до 40–60% в 2010–2013 гг. Аналогичная тенденция проявлялась и у штаммов *Pseudomonas* других видов. Что касается чувствительности штаммов *P. aeruginosa* к защищенным беталактамам (пиперациллину/тазобактаму и цефоперазону/сульбактаму), то к ним чувствительны 48–54% штаммов при сохраненной чувствительности к амикацину у 50–75% штаммов.

Наблюдалась четкая тенденция снижения чувствительности к карбапенемам у штаммов *A. baumannii*: приблизительно в 2 раза к 2012 г., а в 2013 г. чувствительных к меропенему вообще не выявлено, к имипенему – всего 17,4% штаммов.

Отмечалась тенденция снижения чувствительности *A. baumannii* к тигециклину (с 80–90 до 60–68% чувствительных штаммов), цефоперазону/сульбактаму, амикацину и гентамицину при сохранении чувствительности 80–82% штаммов к диоксидину. Таким образом, препаратами выбора при ацинетобактерной инфекции (превратившейся в последние годы в частую и плохо поддающуюся лечению во всем мире НИ) являются полимиксины, тигециклин и диоксидин, к которым еще сохраняется чувствительность у *A. baumannii* (в отличие от карбапенемов).

Высеваемость и чувствительность к антибиотикам грибковой микрофлоры. Анализ динамики высеваемости представителей грибковой микрофлоры показал, что в 2008–2013 гг. доля *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. в общем количестве выделенных микроорганизмов колебалась соответственно в пределах от 0,5–9,2 и 0,1–0,7% по отношению к общему количеству выделенных штаммов (грибковых и бактериальных) (табл. 7).

Штаммы *C. albicans* составляли 45–62% от всех *Candida* spp., среди не-albicans штаммов преобладали *C. tropicalis*. Проследить

Частота выделения (в %) возбудителей грибковых инфекций из клинического материала больных в 2009–2013 гг.*

Микроорганизм	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
<i>Candida albicans</i>	5,3	5,0	7,2	4,6	7,1
<i>C. tropicalis</i>	1,7	1,6	0,8	2,0	3,6
<i>Candida</i> sp.	0,5	0,3	0,5	0	0
<i>C. krusei</i>	0,3	0,4	0,4	0,1	0,2
<i>C. glabrata</i>	0,3	0,7	1,1	0,1	0
<i>C. parapsilosis</i>	0,2	0,1	0,7	0	0
<i>C. lusitaniae</i>	0	0,1	0,1	0	0
<i>Aspergillus</i> sp.	0,1	0,1	0,1	0,7	0

Примечание.* – по отношению к общему количеству выделенных микроорганизмов.

рококков к ванкомицину. Что касается моксифлоксацина, то существует прямая корреляция между увеличением потребления ФХ и многократным повышением приобретенной резистентности стафилококков к ним.

При НИ в случае подозрения или подтверждения этиологической роли MRSA или ванкомицинорезистентного *E. faecalis* (VRE), в частности при ангиогенном сепсисе, ванкомицин или линезолид (соответственно) являются обязательными компонентами комбинированной терапии, в частности в сочетании с гентамицином и ципрофлоксацином или с гентамицином и рифампицином (при инфекционном эндокардите). Однако ванкомицин стал терять свои позиции при лечении стафилококковых и энтерококковых инфекций. Появление и распространение резистентности к ванкомицину среди энтерококков, особенно *E. faecium*, представляет особую проблему, так как некоторые из штаммов резистентны практически ко всем существующим антибиотикам. Линезолид, хотя и оказывает только бактериостатическое действие в отношении стафилококков и энтерококков, зато в отличие от ванкомицина обладает способностью проникать в ткани и жидкости организма, создавая там эффективные концентрации, и не обладает высокой токсичностью, требующей мониторинга его концентраций в сыворотке крови. В мире уже накоплен достаточный опыт успешного применения даптомицина при инфекциях, вызванных MRSA-стафилококками и энтерококками, устойчивыми к ванкомицину. Достоинством даптомицина является также быстрый киллинг-эффект в отношении микробной клетки и хорошее проникновение в биопленки.

Подавляющее большинство грамотрицательных бактерий, вызывающих НИ, характеризуются полирезистентностью. Полирезистентность грамотрицательных бактерий, обусловленная продукцией БЛРС или металло-бета-лактамаз (МБЛ), ограничивает возможности использования современных бета-лактамов антибиотиков при проведении эмпирической АБТ. Активное использование цефалоспоринов III поколения (цефотаксима, цефтазидима, цефоперазона, цефиксима и др.) привело к росту ЦС-резистентных штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС, а бесконтрольное применение в эмпирической терапии второй линии имипенема – к росту имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, т. е. к развитию феномена параллельного ущерба [36]. Правильным эмпирическим выбором АМТ в таких случаях является знание локальной этиологии и эпидемиологии резистентности, а также возможной роли *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

Круг выбора препаратов для монотерапии синегнойной инфекции представлен карбапенемами с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем или дорипенем) и ингибиторзасиженными цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам). Комбинированная терапия представлена сочетанием цефалоспоринов III–IV поколения или фторхинолонами с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) с метронидазолом [37]. В случае ацинетобактерной инфекции препаратами выбора являются полимиксины В и Е (в монотерапии или в комбинациях с гликопептидами), диоксидин, тигециклин в комбинации с карбапенемами или с цефоперазоном/сульбактамом). Главное при выявлении БЛРС-штаммов с МПК более 1 мкг/мл бессмысленно применять цефалоспорины III- и IV-поколений в монотерапии.

Все это свидетельствует о важности знания лекарственного «анамнеза», который необходимо учитывать при проведении рестрикционной политики в области рациональной АБТ. Более эффективным является гетерогенное (разнообразное) и многокомпонентное использование антибиотиков, а не их ротация.

динамику высеваемости грибов рода *Candida* в зависимости от видовой принадлежности удается только в отношении *C. albicans*. С этой целью был проанализирован видовой состав грибов *Candida*, выделенных от больных 3 отделений центра, где отмечалась наибольшая частота выделения у больных грибов рода *Candida*, – отделение пересадки почки, отделение пересадки печени и отделение хирургии легких и средостения. Анализ показал, что у пациентов этих отделений, хотя и наблюдается несомненное преобладание *C. albicans*, но при этом отмечается существенная роль и *C. tropicalis*. Что касается *C. glabrata* и *C. krusei*, то данные последних 4 лет позволяют говорить о снижении роли этих видов *Candida* у больных проанализированных групп риска.

Изучение чувствительности к 7 противогрибковым антибиотикам (амфотерицину В, нистатину, флуконазолу, клотримазолу, кетоконазолу, итраконазолу и вориконазолу) показало наиболее высокий уровень чувствительности к амфотерицину В, нистатину и клотримазолу, при этом прослеживалось отчетливо выраженное различие в уровне чувствительности в зависимости от видовой принадлежности штаммов *Candida*, которое более всего проявлялось в отношении азолов. Так, если практически 100% штаммов *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и *C. parapsilosis* были чувствительны к амфотерицину В, то среди *C. glabrata* и *C. krusei* от 50 до 60% штаммов проявляли к нему устойчивость. Близкая тенденция отмечалась и при анализе чувствительности к нистатину и кетоконазолу, но более всего видоспецифичность штаммов *Candida* проявлялась при анализе чувствительности протестированных штаммов к флуконазолу: чувствительность к нему сохранялась у 60% штаммов *C. albicans*, 40–60% *C. tropicalis* и 60% штаммов *C. parapsilosis*, в то время как не было ни одного чувствительного к нему штамма среди *C. krusei* и не более 20% чувствительных к флуконазолу штаммов среди *C. glabrata*.

Следует отметить отчетливую тенденцию снижения частоты выделения штаммов *C. albicans*, устойчивых к флуконазолу, что явилось результатом отказа от «профилактического» его применения в ранний послеоперационный период, а также отказа от его назначения при обнаружении бессимптомной кандидемии или высева *C. albicans* из 1–2 локусов в невысоком титре. У больных с факторами риска (обширное хирургическое вмешательство, длительное нахождение в ОРИТ или тяжелой сепсис) при наличии многофокусной колонизации грибами *Candida* в сочетании с клиническими признаками кандидоза мы придерживаемся тактики незамедлительного назначения противогрибковых антибиотиков, начиная не с флуконазола, а с каспофунгина, поскольку только он разрушает биопленку [35].

Необходимо подчеркнуть, что увеличивающаяся распространенность кандидозов в современной хирургической клинике требует четкой стратификации факторов риска развития кандидоза и отбора пациентов, нуждающихся в применении рациональной профилактики и ранней эмпирической противогрибковой терапии. Для четкого представления о спектре потенциальных возбудителей кандидоза и их чувствительности к противогрибковым препаратам необходимо проведение текущего и периодического мониторинга.

Очень важной, особенно в трансплантологии, является оценка роли бактериологического фактора в прогнозировании эффективности АМТ. Она включает 2 подхода: количественный (степень микробной обсемененности) и качественный. Количественный подход необходим для прогнозирования и обеспечения приживления трансплантата и в случае образования пролежней (либо это инфекция, если обсемененность 10^6 КОЕ/мл и выше, либо колонизация при $< 10^4$ КОЕ/мл). Качественный подход применяется для установления критериев, задерживающих заживление операционной раны, в первую очередь – наличие в ране пиогенного стрептококка и синегнойной палочки в этиологическом значимом титре, реже это относится к энтеробактериям и стафилококкам. Что касается энтерококков, то роль их в открытой ране ничтожна и не требует применения АБТ, а при инфекциях дыхательных путей и ИАИ применение антиэнтерококковых антибиотиков не рекомендуется, более того оно может осложнить лечение, особенно у пожилых.

Решающую роль в лечении послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений играет стартовая эмпирическая АБТ, которая должна быть начата неотложно и по возможности охватывать весь спектр вероятных возбудителей (применительно к конкретной патологии) с учетом возможной устойчивости последних к антибиотикам.

Проведенный анализ показывает, что при грамположительной кокковой инфекции в качестве препаратов выбора могут рассматриваться антибиотики, активные в отношении резистентной кокковой микрофлоры, – ванкомицин, линезолид, тигециклин, рифампицин, фузидиевая кислота, а также амоксициллин/клавуланат (последний в случаях инфекций, обусловленных *E. faecalis*). Отмечено также, что при повышении дозы ванкомицина растет резистентность энте-

Заклучение

Проведение эффективной этиотропной АБТ основывается на таких принципах, как корректная идентификация выделенного возбудителя и использование правильно подобранного оптимального (или минимально достаточного) набора антибиотиков для тестирования чувствительности и последующей интерпретации полученных результатов. В настоящее время разработаны «Экспертные правила определения чувствительности к антибиотикам EUCAST» [38] на основе современных доказательных микробиологических и клинических данных с описанием действий, которые должны быть предприняты микробиологом при получении результатов тестирования. На основе этих правил создаются списки антибиотиков и их групп для определения чувствительности конкретной группы бактерий с установлением категорий их поли-, супер- и панрезистентности [39]. Списки составлены в соответствии с требованиями стандартов CLSI [27] и экспертными правилами EUCAST. Перечень АМП для тестирования периодически меняется из-за появления и распространения резистентных штаммов с последующей потерей клинической эффективности АМП, что требует постоянного мониторинга ситуации.

REFERENCES * ЛИТЕРАТУРА

1. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 108–21.
2. Paterson D.L. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(Suppl. 4): 341–5.
3. Kozlov R.S. Selekcija rezistentnyh mikroorganizmov pri ispol'zovanii antimikrobnih preparatov: koncepcija “parallelnogo ushherba”. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2010; 4: 284–93. (in Russian)
4. Fokin A.A., Galkin D.V., Mishchenko V.M., Murav'ev A.A., Kozlov R.S. i issledovatel'skaya grupa «MIKS-07». Uroki jepidemiologicheskikh issledovanij nozokomial'nyh infekcij v Rossii. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2008; 10(1): 4–14. (in Russian)
5. Dekhnich A.V. et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* nosocomial isolates in Russia: five-year trends. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 1076.
6. Dihnich A.V., Ryabkova E.L., Krechikova O.I., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S. i issledovatel'skaya grupa ROSNET. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2008; 10(4): 333–44. (in Russian)
7. Geffers C., Zuschneid I., Sohr D. et al. Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS). *Anesthesiol. Intensivmed. Schmerzther.* 2004; 39(1): 15–9.
8. Bogomolova N.S., Bol'shakov L.V., Oreškina T.D., Kuznetsova S.M. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2010; 3: 12–8. (in Russian)
9. Vincent J.J. EPIC II: sepsis around the world. *Minerva Anesthesiol.* 2008; 6: 293–6.
10. Kozlov R.S., Golub A.V. Kateter-associrovannye infekcii krovotoka: predupredit' ili lechit? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2010; 12: 56–66. (in Russian)
11. Lyamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Problemy v medicine, svyazannye s bakterial'nymi plenkami. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 4: 268–75. (in Russian)
12. NNIS System report. Data summary from January 1990–1999, issued June 1999. *Am. J. Infect. Control.* 1999; 27(6): 520–32.
13. Bogomolova N.S., Bol'shakov L.V., Oreškina T.D., Kuznetsova S.M. Dinamika ustojchivosti k antibiotikam i chastota vydeleniya stafilokokkov i jenterokokkov u bol'nyh otdelenij rekonstruktivnoj hirurgii. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2011; 5–6: 11–6. (in Russian)
14. Parshin V.D., Bogomolova N.S., Vishnevskaya G.A., Bol'shakov L.V., Oreškina T.D., Parshin V.V. Protivomikrobnaja i protivogribkovaja terapija v hirurgii jatrogennyh zabolevanij trahei i pishheveda. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2010; 1: 4–10. (in Russian)
15. Gostishchev V.K., Sazhin V.P., Avdovenko A.L. *Peritonit.* Moscow: Geotar-Med.; 2002. (in Russian)
16. Mazuski J.T., Solomkin J.S. Intra-abdominal infections. *Surg. Clin. N. Am.* 2009; 89: 421–37.
17. Bare M. *Presented at the 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infections Diseases.* Milan, Italy, 2002.
18. Golub A.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. Antibakterial'naja terapija oslozhnennyh intraabdominal'nyh infekcij: ot chego zavisit uspeh? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2011. 2: 158–62. (in Russian)
19. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh: Rossijskie natsional'nye rekomendatsii.* Moscow: Borges; 2009. (in Russian)
20. Linares L., Cervera C., Cofan F. et al. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 7: 2222–4.
21. Vetchinnikova O.N., Krstich M., Kulibaba S.A. Infekcionno-vospalitel'nye oslozhnenija u recipientov renal'nogo transplantata v rannem posleoperacionnom periode. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2012; 14 (Pril.: Materialy VI Vserossijskogo s'ezda transplantologov, 24–27 sentyabrya 2012 g., Moscow): 59. (in Russian)
22. Tomilina N.A. et al. Infekcionnye oslozhnenija posle transplantacii pochki. In: *Infektsii v transplantologii / Ed. S.V. Got'e.* Moscow; 2010: 53–146. (in Russian)
23. de Souza R.M., Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant. *Nat. Clin. Nephrol.* 2008; 5: 252–64.
24. Ei Amari E.B., Hadaja K., Buhler L. et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 4109–14.
25. Volynchik E.P., Bol'shakov L.V., Bogomolova N.S., Kuznetsova S.M. Klinicheskaja i bakteriologicheskaja harakteristika infekcionno-vospalitel'nyh oslozhnenij u pacientov posle rodstvennoj transplantacii pochek. *Khirurgiya.* 2014; 8: 37–42. (in Russian)
26. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, gram-

- negative bacilli, *C. difficile* and *Candida*. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 834–44.
27. *CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
28. Otto M. Coagulase-negative staphylococci as reservoirs of genes facilitating MRSA infection: Staphylococcal commensal species such as *Staphylococcus epidermidis* are being recognized as important sources of genes promoting MRSA colonization and virulence. *BioEssays: News and Rev. Mol. Cell. Dev. Biol.* 2013; 35: 4–11.
29. Golub A.V. Bakterial'nye bioplenki – novaja cel' terapii? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 1: 23–9. (in Russian)
30. Chebotar' I.V., Mayanskiy A.N., Konchakova E.D., Lazareva A.V., Chistyakova V.P. Antibiotikorezistentnost' plenочnyh bakterij. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 1: 51–8. (in Russian)
31. Shurland S. et al. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2007; 28(3): 273–9.
32. Protsenko D.N., Tsvetkov D.S., Omel'yanovskiy V.V. Analiz kliniko-jekonomicheskoy jeffektivnosti shem antibakterial'noj terapii angiogennyh infekcij v uslovijah otdelenija intensivnoj terapii. *Annaly antimikrobnoy terapii.* 2010; Pril.: 33–40. (in Russian)
33. Reshed'ko G.K., Shchebnikov A.G., Morozov M.V., Reshed'ko L.A. *Escherichia coli* kak vozбудitel' nozokomial'nyh infekcij v ORIT. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2011; 13(4): 314–21. (in Russian)
34. Falagas M.E., Karveli E.A. THE changing global epidemiology of Acinetobacter baumannii infections; a development with major public health implications. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13(2): 117–9.
35. Bogomolova N.S., Dashkova N.G., Bol'shakova L.V., Kuznetsova S.M. Kandidozy v hirurgicheskoy klinike: vidovoj sostav vozбудitelej, chuvstvitel'nost' k antibiotikam, preventivnaja terapija. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2011; 3: (in Russian)
36. Kozlov R.S., Golub A.V. Strategija ispol'zovanija antimikrobnih preparatov kak popytka renessansa antibiotikov. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2011; 13(4): 322–34. (in Russian)
37. Golub A.V. Respiratornye ftorhinolony. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2013; 1: 47–55. (in Russian)

33. Kozlov P.C. Selekcija rezistentnyh mikroorganizmov pri ispol'zovanii antimikrobnih preparatov: koncepcija “parallelnogo ushherba”. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2010; 4: 284–93.
34. Fokin A.A., Galkin D.V., Mishchenko V.M., Murav'ev A.A., Kozlov P.C. i issledovatel'skaya grupa «MIKS-07». Uroki jepidemiologicheskikh issledovanij nozokomial'nyh infekcij v Rossii. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2008; 10(1): 4–14.
36. Dехнич А.В., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Эпидемиология резистентности штаммов *S.aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2008; 10(4): 333–44.
38. Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Орешкина Т.Д., Кузнецова С.М. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в реконструктивной хирургии: частота выделения и устойчивость к антибиотикам. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2010; 3: 12–8. (in Russian)
39. Козлов Р.С., Голуб А.В. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока: предупредить или лечить? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2010; 12: 56–66.
41. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными пленками. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 4: 268–75.
43. Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Орешкина Т.Д., Кузнецова С.М. Динамика устойчивости к антибиотикам и частота выделения стафилококков и энтерококков у больных отделений реконструктивной хирургии. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2011; 5–6: 11–6.
44. Паршин В.Д., Богомолова Н.С., Вишневская Г.А., Большаков Л.В., Орешкина Т.Д., Паршин В.В. Противомикробная и противогрибковая терапия в хирургии ятрогенных заболеваний трахеи и пищевода. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010; 1: 4–10.
45. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдovenko A.L. *Перитонит.* М.: Гэотар-Мед.; 2002.
48. Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2011; 2: 158–62.
49. *Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации.* М.: Боргес; 2009.
21. Ветчинникова О.Н., Крстич М., Кулибаба С.А. Инфекционно-воспалительные осложнения у реципиентов ренального трансплантата в раннем послеоперационном периоде. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 14 (Pril.: Materialy VI Vserossijskogo s'ezda transplantologov, 24–27 sentyabrya 2012 g., Moscow): 59.
22. Томила Н.А. и др. Инфекционные осложнения после трансплантации почки. В кн.: *Инфекции в трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М.: 2010: 53–146.*
25. Волынич Е.П., Большаков Л.В., Богомолова Н.С., Кузнецова С.М. Клиническая и бактериологическая характеристика инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после родственной трансплантации почки. *Хирургия.* 2014; 8: 37–42.
29. Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 1: 23–9.
30. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность пленочных бактерий. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 1: 51–8.
32. Проценко Д.Н., Цветков Д.С., Омеляновский В.В. Анализ клинико-экономической эффективности схем антибактериальной терапии ангиогенных инфекций в условиях отделения интенсивной терапии. *Annaly antimikrobnoy terapii.* 2010; Pril.: 33–40.
33. Решедько Г.К., Щебников А.Г., Морозов М.В., Решедько Л.А. *Escherichia coli* как возбудитель нозокомиальных инфекций в ОРИТ. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2011; 13(4): 314–21.
35. Богомолова Н.С. и соавт. Кандидоз в хирургической клинике: видовой состав..... *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2011; 3: 25–28.
36. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2011; 13(4): 322–34.
37. Голуб А.В. Респираторные фторхинолоны. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2013; 1: 47–55.

Received. Поступила 18.09.14