

## ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ЛОКАЛЬНОГО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

И. А. Подсви́рова<sup>2</sup>, В. А. Бату́рин<sup>1</sup>, Е. В. Алиева<sup>1</sup><sup>1</sup>Ставропольская государственная медицинская академия<sup>2</sup>Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи

**И**нфекции были и остаются важнейшей проблемой медицины. С инфекциями связаны высокие показатели летальности, неудовлетворительные результаты лечения, увеличение сроков пребывания больных в стационаре, ежегодные экономические потери. Сегодня существуют объективные причины увеличения частоты тяжелых гнойно-воспалительных хирургических инфекций: более сложные и длительные операции, рост числа пациентов старшего возраста с тяжелыми хроническими сопутствующими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями, внедрение в клинику новых инвазивных диагностических и лечебных вмешательств, рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам [4].

Актуальность проблеме гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) придает и частота распространения данной патологии. В структуре хирургической патологии ГВЗ занимают 30–35 % случаев, т. е. 1/3 всех больных. По оценкам экспертов, в настоящее время в РФ с ГВЗ кожи и мягких тканей связано около 700 тыс. госпитализаций в год [3]. Довольно высокий уровень заболеваемости отмечен за рубежом: 1,3 млн человек в год госпитализируются в хирургический стационар с различными ГВЗ в Европе, около 330 тыс. в год – в США [3, 6]. В 70–80 гг. XX века ведущими патогенами ГСЗ у хирургических больных являлись грамотрицательные бактерии, среди которых преобладали кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры, псевдомонады. В конце столетия причиной более 65 % ГСЗ в хирургии служили грамположительные бактерии: стафилококки, стрептококки, энтерококки. В настоящее время отмечается тенденция к возврату грамотрицательных бактерий на лидирующие позиции. Происходит это в основном за счет синегнойной палочки и других НГОБ [1]. Большое разнообразие возбудителей, главным образом ассоциаций условно-патогенных бактерий (бактероидов, фузобактерий, вейллонелл, анаэробных грамположительных кокков, представителей семейства Enterobacteriaceae и др.), лишает эти заболевания нозологической специ-

фичности [5]. Лечить такие микстинфекции становится все трудней. Проблема разработки рационального алгоритма лечения ГВЗ для каждого специализированного стационара остается достаточно актуальной [2]. В 2006 г. в Ставропольском краевом клиническом центре специализированных методов медицинской помощи был введен в действие локальный микробиологический мониторинг за возбудителями ГВЗ.

Целью работы явилась оптимизация антибактериальной фармакотерапии ГВЗ у хирургических больных на основе данных локального микробиологического мониторинга.

**Материал и методы.** На исследование от больных брали различные виды клинического материала (табл. 1). Забор и транспортировку материала осуществляли по общепринятым схемам. Для выделения чистых культур материал засеивали на следующие питательные среды: агар с 5 % кровью барана, ЖСА по Чистовичу, Эндо, Энтерококк агар, шоколадный агар, Сабуро агар. Идентификацию выделенных чистых культур проводили по общепринятой схеме (по Bergey's manual, 1997).

Таблица 1

**Вид и объем использованного  
клинического материала**

Материал	Количество (абс/ %)		
	2008	2009	2010
Раневое отделяемое	1259 (37,0 %)	1243 (37,5 %)	1304 (38,4 %)
Моча	425 (12,4 %)	400 (12,0 %)	366 (10,7 %)
Мокрота	125 (3,6 %)	105 (3,2 %)	89 (2,6 %)
Отделяемое плевральной полости	278 (8,1 %)	269 (8,2 %)	281 (8,3 %)
Бронхиальный лаваж	92 (2,6 %)	86 (2,5 %)	95 (2,7 %)
Отделяемое дренажа	246 (7,2 %)	230 (7,0 %)	250 (7,4 %)
Отделяемое брюшной полости	401 (11,7 %)	396 (12,0 %)	385 (11,4 %)
Отделяемое из трахеостомы	138 (4,1 %)	146 (4,4 %)	153 (4,5 %)
Пунктаты	61 (1,8 %)	58 (1,8 %)	63 (1,8 %)
Кусок катетера	10 (0,3 %)	12 (0,4 %)	15 (0,4 %)
Аспират из полости матки	278 (8,1 %)	263 (7,9 %)	287 (8,4 %)
Отделяемое из свищей	98 (2,8 %)	94 (2,7 %)	103 (3,2 %)
Желчь	9 (0,3 %)	12 (0,4 %)	6 (0,2 %)
Всего	3420 (100 %)	3314 (100 %)	3397 (100 %)

**Результаты и обсуждение.** Проведенный за 3-летний период микробиологический мониторинг показал, что приоритетными патогенами ГВЗ в хирургической клинике являлись: среди грамотрицательной микрофлоры – синегнойная палочка, кишечная палочка, клебсиеллы, протей; среди грамположительной микрофлоры – золотистый стафилококк, энтерококки

Подсви́рова Ирина Александровна, ассистент кафедры клинической фармакологии, бактериологии, алергологии и иммунологии ИПДО Ставропольской государственной медицинской академии, заведующая лабораторией клинической микробиологии ГУЗ СККЦСВМП; тел.: (8652) 295339, 89054619695; e-mail: podsvirova.irina2010@yandex.ru.

Бату́рин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой клинической фармакологии, бактериологии и иммунологии ИПДО Ставропольской государственной медицинской академии; тел.: (8652)352524; e-mail: v\_baturin@mail.ru.

Алиева Елена Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии, бактериологии и иммунологии ИПДО Ставропольской государственной медицинской академии; тел.: (8652)551567; e-mail: elaliev.ru@rambler.ru.

(*E. faecalis*), коагулазоотрицательные стафилококки (*S. epidermidis*). Результаты микробиологического мониторинга ГВЗ, проведенного в ГУЗ СККЦСВМП за период 2008–2010 гг., представлены в таблице 2. Проведен анализ динамики устойчивости ведущей микрофлоры при ГВЗ к применяемым в стационаре антибиотикам в тот же период.

Таблица 2

**Видовой состав возбудителей ГВЗ в ГУЗ СККЦСВМП в 2008–2010 гг.**

Микроорганизмы	Количество штаммов, %		
	2008	2009	2010
Грамотрицательные палочки	683	692	687
В том числе:			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45,6	46,1	45,5
<i>Klebsiella</i> spp.	5,8	6,1	6,3
<i>Proteus</i> spp.	6,5	6,2	6,2
<i>Serratia</i> spp.	3,1	2,8	3,3
<i>Escherichia coli</i>	28,1	27,3	28,4
<i>Enterobacter</i> spp.	5,8	7,3	6,1
<i>Citrobacter</i> spp.	5,1	4,2	4,2
Грамположительные кокки	612	632	619
В том числе:			
<i>Enterococcus faecalis</i>	29,3	30,2	30,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	58,3	58,1	57,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7,2	5,8	6,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5,2	5,9	5,7
Всего	1295	1324	1306

На протяжении трех лет доля чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к имипенем/целастину с 96 % (2008 г.) снизилась до 62 % (2010 г.), а к меропенему с 94 % (2008 г.) до 63 % (2010 г.), что свидетельствует о развитии нарастающей резистентности этого патогена к карбапенемам. К антисинегнойным цефалоспорином III и IV поколения и аминогликозидам III поколения еще в начале наблюдения процент чувствительных штаммов был невысокий, а к концу исследуемого периода выявлено резкое падение антибиотикоустойчивости: к цефтазидиму – с 56 до 35 %, к цефепиму – с 44 до 16 %, к амикацину – с 78 до 51 %. К фторхинолонам (ципрофлоксацин) процент чувствительных штаммов в 2008 г. составлял 56 %, а к концу срока наблюдения снизился до 25 %.

Антибиотикорезистентность штаммов *E. coli* в изучаемый период оказалась следующей. К карбапенемам чувствительность оставалась на высоком уровне – 97 %, к аминогликозидам выявлено снижение уровня чувствительности у штаммов кишечной палочки: если к гентамицину в 2008 г. были чувствительны 75 %, то в 2010 г. – 68 %; аналогичная тенденция наблюдалась и по амикацину: в 2008 г. – 89 % штаммов чувствительны, в 2010 г. – 75 %. Доля чувствительных штаммов эшерихий к цефалоспорином II–IV поколений снизилась: для цефепима – с 65 % (2008 г.) до 57 % (2010 г.); для цефотаксима – с 62 % (2008 г.) до 51 % (2010 г.). К фторхинолонам (ципрофлоксацин) антибиотикоустойчивость на протяжении всего периода мониторинга оставалась на уровне 70 %.

На протяжении трех лет доля чувствительных штаммов клебсиелл к имипенем/целастину оставалась на уровне 92 %, доля чувствительных штаммов клебсиелл к цефалоспорином II–IV поколений снизилась: для цефепима – с 58 % (2008 г.) до 36 % (2010 г.); для цефотаксима – с 58 % (2008 г.) до 20 % (2010 г.). Аналогичные результаты получены для аминогликозидов: доля чувствительных к гентамицину штаммов клебсиелл снизилась с 63 % (2008 г.) до 42 % (2010 г.); доля чувствительных к амикацину штаммов этих бактерий снизилась с 72 % (2008 г.) до 58 % (2010 г.). Снижение доли чувствительных штаммов клебсиелл

отмечено и к фторхинолонам (ципрофлоксацин), и к защищенным аминопенициллинам (амоксициллин/клавуланат). Для амоксициллин/клавуланата зафиксировано падение с 95 до 25 %, для цiproфлоксацина – с 75 до 51 %.

На протяжении трех лет доля чувствительных штаммов протей к имипенем/целастину оставалась на уровне 100 %, что указывает на отсутствие резистентности этого патогена к карбапенемам в ГУЗ СККЦСВМП. Доля чувствительных штаммов протей к цефалоспорином II–IV поколений снизилась: для цефепима – с 83 % (2008 г.) до 52 % (2010 г.); для цефотаксима – с 60 % (2008 г.) до 33 % (2010 г.). Аналогичные результаты получены для аминогликозидов: доля чувствительных к гентамицину штаммов протей снизилась с 75 % (2008 г.) до 50 % (2010 г.); доля чувствительных к амикацину штаммов этих бактерий снизилась с 82 % (2008 г.) до 65 % (2010 г.). К фторхинолонам (ципрофлоксацин) и защищенным аминопенициллинам (амоксициллин/клавуланат) процент чувствительных штаммов в течение всего периода наблюдения составлял 63–58 % для амоксициллин/клавуланата и 75–72 % для цiproфлоксацина.

За три года доля чувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* к оксациллину снизилась с 72 % (2008 г.) до 53 % (2010 г.). В течение всего срока наблюдения чувствительность штаммов золотистого стафилококка к клиндамицину и офлоксацину была на высоком уровне – 84 % и 90 % соответственно. Только к ванкомицину и линезолиду все штаммы золотистого стафилококка сохраняли 100 % чувствительность на протяжении всего периода мониторинга. Отчетливо прослеживается тенденция к накоплению в популяции золотистого стафилококка, циркулирующего в отделениях ГУЗ СККЦСВМП, множественно устойчивых штаммов (MRSA): к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, макролидам, линкозаминам.

На протяжении трех лет чувствительных штаммов *Staphylococcus epidermidis* к аминопенициллинам оставалась крайне низкой – от 20 до 10 %. К оксациллину в 2008 г. чувствительными были 82 % штаммов эпидермального стафилококка, в 2010 г. таковых оказалось только 60 %, а 40 % соответственно были MRSE-штаммами. К клиндамицину и офлоксацину штаммы эпидермального стафилококка на протяжении всего анализируемого периода были высокочувствительны. К офлоксацину чувствительны 90 % штаммов, к клиндамицину 85 %. Только к ванкомицину все штаммы эпидермального стафилококка сохраняли 100 % чувствительность на протяжении всего периода мониторинга. Отчетливо прослеживается тенденция к накоплению в популяции эпидермального стафилококка устойчивых штаммов (MRSE): к  $\beta$ -лактамам антибиотикам.

На протяжении трех лет доля чувствительных штаммов *Enterococcus faecalis* к аминопенициллинам (ампициллин) составила от 84 % (2008 г.) до 75 % (2010 г.), а к гликопептидам (ванкомицин) – 100 %, что свидетельствует об отсутствии развития резистентности у этого патогена к гликопептидам и о медленном развитии резистентности к аминопенициллинам.

Результаты изучения динамики резистентности приоритетных грамотрицательных и грамположительных патогенов специализированного стационара к применяемым для лечения хирургических больных с ГВЗ антибактериальным препаратам показали следующее.

В популяциях *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. выявлена четкая тенденция к снижению уровня чувствительности к карбапенемам.

Процент штаммов *P. aeruginosa*, чувствительных к антисинегнойным цефалоспорином III поколения, цефалоспорином IV поколения и аминогликозидам III поколения, на протяжении всего периода мониторинга снижался и достиг своего минимума в 2010 г. – 35 %, 16 % и 51 % соответственно.

Процент чувствительных штаммов в популяции *P. aeruginosa* к фторхинолонам за период мониторинга снизился до 25 %.

К цефалоспорином II–IV поколений и аминогликозидам II–III поколений в популяциях *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. отмечался рост доли устойчивых штаммов, который составил за три года мониторинга в среднем 25 %.

К фторхинолонам (ципрофлоксацин) и защищенным аминопенициллинам (амоксциллин/клавуланат) процент чувствительных штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. в течение всего периода наблюдения составлял не менее 55 %. Для амоксициллин/клавуланата в период мониторинга выявлено резкое падение количества чувствительных штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp. с 75 до 51 %.

В популяциях *S. aureus*, *S. epidermidis* и *E. faecalis* отсутствовали штаммы, резистентные к гликопептидам (ванкомицину).

К концу периода мониторинга в популяции золотистого стафилококка к оксациллину, линкозамину и фторхинолонам устойчивыми оказались 47 %, 16 %, 10 % штаммов соответственно. В популяции эпидермального стафилококка к этим антибактериальным препаратам устойчивыми соответственно были 40 %, 15 %, 10 % штаммов.

**Заключение.** Изученная активность широкого ряда антибиотиков в отношении ведущих патогенов и знание динамики развития их устойчивости к применяемым антибиотикам позволили разработать и обосновать рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии хирургических больных с ГВЗ, находящихся на лечении в профильном стационаре регионального уровня (Ставропольский край):

1. Карбапенемы и гликопептиды являются препаратами резерва и не должны назначаться как препараты первого ряда.
2. В отношении инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, препаратами первого ряда могут являться антисинегнойные цефалоспорины III поколения (цефтазидим) в монотерапии или комбинации с аминогликозидами III поколения (амикацин).
3. Фторхинолоны (ципрофлоксацин) не являются препаратами выбора при эмпирической антибактериальной терапии из-за высокого уровня резистентности к ним штаммов *P. aeruginosa*.
4. Цефалоспорины II–III поколений не могут при-

меняться в качестве препаратов первого ряда в тех отделениях стационара, где выявлен высокий уровень микроорганизмов – продуцентов β-лактамаз широкого, особенно расширенного, спектра (EBLS). В этом случае препаратами первого ряда могут являться фторхинолоны, защищенные пенициллины или цефалоспорины IV поколения.

5. Из аминогликозидов предпочтительнее использовать амикацин, так как он более активен в отношении штаммов энтеробактерий по сравнению с гентамицином.
6. В случае выявления высокого уровня MRSA или MRSE линкозамиды и фторхинолоны не имеют преимуществ перед β-лактамами антибиотиками. Препаратом выбора в этих случаях является ванкомицин.
7. При низком уровне MRSA или MRSE препаратами первого ряда могут быть цефалоспорины I поколения, защищенные пенициллины или фторхинолоны.

#### Литература

1. Авилова, Н.Д. Микробиологический мониторинг патогенов гнойно-септических заболеваний у онкологических больных / Н.Д. Авилова, А.Ю. Миронов, С.Д. Митрохин // Человек и его здоровье. – 2007. – № 2. – С. 28–32.
2. Авилова, Н.Д. Оптимизация антибактериальной фармакотерапии госпитальных инфекций у онкологических больных на основе данных локального микробиологического мониторинга / Н.Д. Авилова, А.Ю. Миронов, С.Д. Митрохин // Человек и его здоровье. – 2007. – № 2. – С. 41–43.
3. Жилина, С.В. Архитектоника микробной экологии в отделении гнойной хирургии городской клинической больницы: автореф. ... канд. мед. наук / Жилина С.В. – М., 2011. – 24 с.
4. Скала, Л.З. Организация системы микробиологического мониторинга микробного пейзажа и уровня антибиотикорезистентности в лечебных учреждениях РФ / Л.З. Скала // Журнал микробиологии. – 2008. – № 4. – С. 14–18.
5. Schaechter, M. Mechanisms of microbial disease / M. Schaechter, G. Medoff, B. Eisenstein // 2-nd Ed. – Williams & Wilkins. – Baltimore, 1993. – P. 973.
6. Vincent, J.L. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study / J.L. Vincent, B.J. Bihari, P.M. Suter // JAMA. – 2006. – P. 639–644.

#### ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ЛОКАЛЬНОГО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

И. А. ПОДСВИРОВА, В. А. БАТУРИН, Е. В. АЛИЕВА

Цель работы: оптимизация антибактериальной фармакотерапии гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) на основе данных локального микробиологического мониторинга. Выделение культур из клинического материала, идентификацию и определение антибиотикорезистентности проводили по общепринятой схеме. В ходе проведения трехлетнего мониторинга определены ведущие патогены ГВЗ. Изучена динамика устойчивости ведущих патогенов к применяемым в данной клинике антибиотикам. Изученная авторами активность антибиотиков в отношении ведущих микробных патогенов – этиологических агентов ГВЗ – позволила сформулировать и обосновать рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии хирургических больных в стационаре регионального уровня.

**Ключевые слова:** микробиологический мониторинг, гнойно-воспалительные заболевания, рациональная фармакотерапия

#### OPTIMIZATION OF ANTIBIOTIC TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY DISEASE IN PATIENTS OF SURGICAL HOSPITAL ACCORDING TO LOCAL MICROBIOLOGICAL MONITORING DATA

PODSVIROVA I. A., BATURIN V. A., ALIEVA E. V.

Objective: Optimization of antimicrobial drug therapy of pyoinflammatory diseases (PID) based on local microbiological monitoring data. Isolation of cultures of clinical material, identification and antibiotic resistance determination was performed by the standard scheme. During the three-year monitoring the main PID pathogens were identified. The dynamics of the leading pathogens resistance to the antibiotics used in this clinic was studied. The activity of antibiotics against major microbial pathogens – etiological PID agents studied by the authors – allowed to formulate and justify recommendations for the optimization of antibiotic therapy of surgical patients in the hospital at the regional level.

**Key words:** microbiological monitoring of pyoinflammatory diseases, rational pharmacotherapy