

Consilium Medicum №01 2008 - Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

Автор: В.А.Руднов, А.С.Зубарев

Номера страниц в выпуске:37-44

Для цитирования [Скрыть список](#)

В.А.Руднов, А.С.Зубарев . Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* . Consilium Medicum. 2008; 01: 37-44

Отделения реанимации и интенсивной терапии – новая экологическая ниша условно-патогенных микроорганизмов. Организация отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), внедрение в широкую клиническую практику новых диагностических и лечебных технологий (катетеризация магистральных сосудов, искусственная вентиляция легких – ИВЛ, длительная инфузионная терапия, искусственная нутритивная поддержка, методы внепочечного очищения крови) позволили заметно снизить летальность в остром периоде критических состояний. В то же время концентрация в ОРИТ больных со сниженной антимикробной защитой создает новые экологические ниши для микроорганизмов, в которых происходит селекция их субпопуляций с новым набором детерминант устойчивости к факторам внешней среды и факторов вирулентности. В результате госпитальные инфекции (ГИ) стали играть весьма существенную роль в общей структуре заболеваемости и летальности в ОРИТ во всех развитых странах мира.

Появились новые нозологии, не имевшие ранее биологических прецедентов: пневмонии, развивающиеся в процессе проведения искусственной респираторной поддержки (нозокомиальная пневмония ИВЛ, вентилятор-ассоциированная пневмония – ВАП), катетер-ассоциированные инфекции крови и мочевыводящих путей, в этиологической структуре которых доминируют бактерии, обладающие множественной резистентностью к современным антимикробным препаратам [1–3, 5, 6, 9].

Результаты многолетнего мониторинга возбудителей ГИ в ОРИТ показывают, что уже более 10 лет лидирующие позиции прочно удерживают грамотрицательные неферментирующие бактерии (ГОНБ), среди которых доминируют *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Следует отметить, что сложившаяся ситуация типична для большинства регионов мира и отдельных стран, включая Россию. Особое беспокойство в последнее время стало вызывать появление панрезистентных (ПР) штаммов [4, 7–10, 23–25, 27, 31, 40].

P. aeruginosa и *Acinetobacter spp.* – широко распространенные свободно живущие в окружающей среде неферментирующие бактерии, утилизирующие углеводы исключительно в результате окислительного метаболизма, оказались способными сохраняться и размножаться в госпитальной условиях, используя в качестве источника энергии почти все природные органические соединения.

Благодаря способности существовать во влажной среде данные микроорганизмы контаминируют самые разнообразные растворы, в том числе и некоторые из дезинфектантов (фурацилин, риванол и др.), а также медицинский инструментарий и оборудование, особенно в местах скопления жидкости. Их выделяют из раковин, кранов, посуды, респираторов, увлажнителей, влагосборников, кондиционеров. Следствием широкого распространения бактерий в лечебных учреждениях является колонизация ими слизистых и кожных покровов больных, в особенности при выраженных дефектах снижения антиинфекционной защиты.

Адгезия на слизистых оболочках обеспечивается пилиями и капсулоподобными экзополисахаридами, обладающими сродством к муцинам, гликофосфолипидам. Адгезия возрастает при нарушениях мукоцилиарного транспорта, развивающегося у подавляющего большинства пациентов ОРИТ в послеоперационном или посттравматическом периодах, а также при острой сердечной и дыхательной недостаточности, дегидратации и во всех случаях проведения ИВЛ.

Помимо локализации на слизистых оболочках и кожи пациентов, *P. aeruginosa* обладает выраженной адгезивной способностью к имплантируемым устройствам (катетеры, эндотрахеальные трубки, дренажи и др.).

В дальнейшем микроколонии бактерий объединяются в сплошную биопленку, представляющую собой несколько слоев микробных клеток, покрытых общим гликокаликсом – полимером полисахаридной природы.

Непосредственно формирование биопленки на поверхности эндотрахеальной трубки или венозного катетера не вызывает каких-либо повреждений макроорганизма. Большинство клеток в биопленке находится в состоянии покоя и характеризуется крайне низкой чувствительностью к воздействию антибиотиков. Периодически возникающие очаги спонтанного размножения служат источником выделения в окружающую среду свободных микробных клеток. Прежде всего данный процесс лежит в основе катетер-ассоциированных инфекций.

X.Bertrand и соавт. [20] посредством генотипирования штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из прямой кишки, полости носа, трахеи и очагов инфекции, определяли пути колонизации синегнойной палочкой пациентов ОРИТ. Ими установлено, что в 51,4% случаев колонизация больных была связана с перекрестным переносом из

экзогенных источников, а другая часть приходилась на проникновение бактерий из эндогенных локусов. Путь перекрестного переноса оказался более распространенным в хирургических ОРИТ (68,4%), а частота колонизации нарастала по мере увеличения длительности пребывания в отделении и была значительно выше в университетских госпиталях, служащих клинической базой для обучения студентов и резидентов. Имеются основания утверждать, что распространенность экзогенного варианта переноса бактерий связана со многими факторами: нозологической структурой пациентов, их тяжестью, частотой и длительностью ИВЛ, количеством трахеостомированных больных и лиц с постоянными мочевыми катетерами, особенностями размещения пациентов, уровнем организации работы ОРИТ в целом.

Не только инфицированные, но и колонизированные бактериями пациенты, длительно пребывающие в отделении, служат важным экзогенным источником колонизации других больных и возможного последующего развития инфекции. Так, если через 1 нед пребывания в ОРИТ колонизировано/инфицировано 23,4%, то через 2 нед эта цифра возрастает до 57,8%, при этом на долю колонизации приходится до 74,2% [20]. При проведении же длительной ИВЛ к 8-м суткам у 46% больных была зарегистрирована колонизация нижних дыхательных путей синегнойной палочкой.

Анализ взаимосвязи отдельных факторов, влияющих на частоту колонизации в ОРИТ, показал, что, помимо длительности госпитализации, статистически значимую роль играл индекс терапевтической агрессии OMEGA, количественно отражавший суммарную инвазивность воздействия на пациента [43].

Между тем оказалось, что часть (до 26,9%) пациентов поступает в ОРИТ, уже колонизированная неферментирующими бактериями. В качестве значимых факторов риска в этом случае выступают пожилой возраст, пребывание в ОРИТ другого лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), предшествующая госпитализация с антибиотикотерапией сроком до 12 мес, число антибиотиков, получаемых до поступления, при этом в роли "наиболее опасных" были отмечены цефалоспорины III генерации, фторхинолоны и имипенем.

Факторы вирулентности и особенности взаимодействия с макроорганизмом *Pseudomonas aeruginosa*

В отличие от подавляющего большинства представителей своего рода синегнойная палочка обладает многочисленными факторами вирулентности. Инфекционный процесс, вызываемый данным микроорганизмом, сопровождается двумя характерными признаками: образованием сине-зеленых пигментов, диффундирующих в окружающую среду, и своеобразным запахом. Патогенность синегнойной палочки детерминирована способностью к инвазии и персистенции в тканях, а также к цитотоксическому эффекту и стимуляции генерализованной воспалительной реакции.

Факторами, непосредственно влияющими на формирование локального и системного воспаления, являются липополисахарид (ЛПС), экзотоксин S, флагеллин, нитратредуктаза, пиоцианин, фосфолипаза С. Большинство из них инициирует секрецию ключевого провоспалительного медиатора – фактора некроза опухоли (TNF), а фосфолипаза наряду с этим способствует либерации из моноцитов, полиморфно-ядерных нейтрофилов и Т-лимфоцитов интерлейкина-1 (ИЛ-1); ИЛ-6; g-ИФН [12, 15].

У *P. aeruginosa*, как и у некоторых других грамотрицательных бактерий, описана система экскреции III типа (своеобразный "молекулярный шприц"), обеспечивающая выведение экзозимов из внутренней среды бактериальной клетки и их транслокацию внутрь клетки эукариота, непосредственно к мишеням. К веществам, выделяемым данной системой, у синегнойной палочки относятся экзотоксины ExoS, ExoT, ExoY, ExoU и протеины PerV, PerB, PerD; роль последних остается пока неясной [15].

Непосредственные внутриклеточные эффекты под воздействием экзотоксинов заключаются в ингибции синтеза ДНК, стимуляции апоптоза, изменении клеточной формы, потере способности к локальной адгезии.

Экспериментально доказано, что секреция указанных экзотоксинов сопровождается снижением системного артериального давления и развитием септического шока. Появились и результаты клинических исследований, демонстрирующих более высокую летальность при синегнойной инфекции, вызванной штаммами, имеющими данную секреторную систему [16–18].

Развитие исследований в обозначенном направлении позволило понять гетерогенность популяции *P. aeruginosa* с позиций способности к синтезу и секреции факторов токсичности: разные штаммы этого микроорганизма обладают различной токсичностью [13, 17–18]. По-видимому, на экспрессию факторов вирулентности оказывают влияние условия внешней среды и процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий, а также плотность популяции последних.

Одним из механизмов, диктующих экспрессию факторов вирулентности, служит присущий синегнойной палочке феномен кооперативной чувствительности ("Quorum sensing") [19]. Его суть заключается в модификации физиологических функций бактерий при изменении их численности в результате продукции внеклеточных сигнальных молекул (аутоиндукторов), их детекции и формирования ответной, уже популяционной реакции нового качества. Под контролем данной системы находится синтез всех экзотоксинов, а также образование биопленки. Блокада механизмов реализации феномена кооперативной чувствительности у *P. aeruginosa* приводит к выраженному снижению вирулентности.

Acinetobacter spp.

В соответствии с данными стандартного метода ДНК – ДНК-гибридизации, таксономия *Acinetobacter* подвергалась неоднократному пересмотру и в настоящее время насчитывает 32 геномных вида, включая 17 с обозначенными названиями. Только 10 именных видов были изолированы в пробах от человека: *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. parvus*, *A. radioresistens*, *A. schindleri* и *A. ursingii*. Наибольшее

клиническое значение имеют три первых из них, в особенности *A. baumannii*. В отличие от синегнойной палочки ацинетобактерии не обладают таким набором факторов вирулентности и для здоровых людей практически апатогенны. Болезнетворность *Acinetobacter* spp. реализуется лишь при встрече со значительно ослабленным организмом, неспособным оказывать адекватное сопротивление возбудителю. Кроме того, для инвазии микроорганизмов и развития инфекции требуется повреждение кожного покрова или слизистых оболочек. Известные факторы вирулентности *Acinetobacter* spp. ограничены наличием фимбрий, капсулы, ЛПС мембраны, бактериоцинов. Для *Acinetobacter* spp., так же как и для *P. aeruginosa*, описан механизм "quorum-sensing". Фимбрии относят к неспецифическим факторам вирулентности, определяющим способность бактериальной клетки к адгезии. ЛПС подобен аналогичным структурам других грамотрицательных бактерий и обеспечивает устойчивость к комплементу. Однако в настоящее время имеется недостаточно данных по эндотоксическому потенциалу этой структуры. Отмечена совокупная активность ЛПС и капсулярного экзополисахарида, образуемого примерно 30% штаммов. Толстая капсула *Acinetobacter* состоит из рамнозы, маннозы, глюкозы, глюкуроновой кислоты. Капсулярный полисахарид ингибирует фагоцитоз, блокирует доступ комплемента к клеточной стенке бактерий, что делает штаммы более патогенными. В опытах показано летальное действие экзополисахарида на мышей, а также цитотоксическое на фагоциты. Отдельные штаммы *Acinetobacter* spp. продуцируют бактериоцины, что значительно повышает их летальный потенциал по сравнению с другими штаммами данного или других видов. Степень патогенности *Acinetobacter* spp. повышается в ассоциации с более патогенными видами. У *Acinetobacter* spp. обнаружены 4 вида сигнальных молекул, воздействующих на рецептор N-acylhomoserin-lactone, при этом наибольшая активность взаимоотношений "quorum-sensing" отмечена в стационарной фазе роста микроорганизма [54].

Клинические варианты госпитальных инфекций

Клинические формы госпитальных инфекций, связанные с данными микроорганизмами, в значительной мере однотипны. *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. наиболее часто выступают в качестве этиологического фактора ВАП [10, 13], реже – катетер-ассоциированного ангиогенного сепсиса – КААС [14, 16, 17, 20, 22]. Их роль следует учитывать при третичных перитонитах, травматических и связанных с внедрением имплантатов остеомиелитах, артритях, а также менингитах и абсцессах мозга после нейрохирургических вмешательств. *P. aeruginosa* рассматривается как одна из наиболее частых причин инфицирования ожоговых ран, а ацинетобактерии могут иметь этиологическую значимость при перитоните, связанном с диализом, абсцессах печени и глазных инфекциях. В качестве общих факторов риска инфекций, вызванных данными неферментирующими бактериями, выделяют три группы взаимосвязанных с тяжестью состояния больного предикторов: длительность использования инвазивных методов лечения и мониторинга (ИВЛ, длительная катетеризация мочевого пузыря, катетеризация центральных вен), срок нахождения в ОРИТ, продолжительность антибактериальной терапии (АБТ) [21]. Так, Trouillet и соавт. [11] нашли, что независимыми факторами риска ВАП, вызванной микроорганизмами с множественной резистентностью (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia*), являются длительность ИВЛ более 7 дней, отношение шансов (ОШ), равное 6, и предшествующая антибиотикотерапия (ОШ=14). Селекции отмеченных возбудителей особенно способствовало назначение цефалоспоринов III генерации, фторхинолонов или имипенема (ОШ=4). Эта же группа авторов показала также и влияние исходного повреждения легких на этиологию ВАП: при ее развитии на фоне острого респираторного дистресс-синдрома эти микроорганизмы обнаруживались в 90% случаев.

Факторы риска неблагоприятного прогноза и летальность

Высокая эволюционная пластичность *P. aeruginosa* и широкий набор факторов вирулентности нашли отражение в виде доказанной атрибутивной летальности, присущей синегнойной бактериемии [12] (табл. 1). Имеются доказательства более высокой летальности и при ВАП, связанной с *P. aeruginosa* [43] (табл. 2). Единой позиции в отношении наличия атрибутивной летальности при инфекциях, вызываемых *Acinetobacter* spp., включая бактериемию, до настоящего времени не сложилось. Результаты проведенного недавно метаанализа также не позволяют ответить на этот вопрос в силу отсутствия в подавляющем большинстве работ стратификации по другим независимым факторам риска смерти [32]. С клинических позиций имеет значение выделение факторов риска неблагоприятного прогноза (табл. 3). Анализ факторов риска смерти в зависимости от этиологии показывает, что по большинству позиций они полностью совпадают, по другим в значительной степени (например, "тяжелый сепсис" и "септический шок") или косвенно отражают один и тот же синдром. Принципиальными объединяющими моментами в этом плане являются тяжесть инфекционного процесса, декомпенсированная сопутствующая патология и неадекватная эмпирическая АБТ. В целом выполненное сопоставление факторов риска позволяет утверждать, что и при ацинетобактерной инфекции, несмотря на скудное по сравнению с *P. aeruginosa* количество доказанных факторов вирулентности, может развиваться тяжелая системная воспалительная реакция с полиорганной недостаточностью, что должно заставлять врача относиться со всей серьезностью к ее регистрации. Так, летальность при бактериемии, связанной с *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., вполне сопоставима и колеблется в пределах 36,7–76 и 28,9–79% соответственно [11–13, 45, 48–51]. Все это означает, что определяющим фактором в оценке ситуации, прогнозе и тактике лечения в большей степени, чем этиология, является выраженность индивидуального системного ответа на локальный инфекционный процесс.

Ключевые клинические проблемы

Колонизация или инфекция

Значительная распространенность *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. как колонизирующих микроорганизмов требует прежде всего объективной оценки ситуации при ее выделении из биологического материала пациента.

Если при изоляции из крови и наличии признаков системной воспалительной реакции (СВР) ситуация трактуется как инфекционный процесс, то в остальных случаях необходима комплексная оценка перечисленных ниже признаков с принятием индивидуального решения.

Для правильной интерпретации результата бактериологического исследования нужно учитывать следующие обстоятельства: из какого клинического материала получен рост (мокрота, кровь, моча, раневое отделяемое), количественную оценку (число КОЕ/мл), наличие альтернативных источников инфекции, симптомов СВР и динамику общего состояния пациента в целом. В сомнительных ситуациях у критических больных оправдано назначение короткого курса АБТ (3–4 дня) с контролем обозначенных параметров.

Выбор оптимальной схемы АБТ

Анализ современной этиологической структуры ГИ многих ОРИТ показывает, что на долю *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. суммарно может приходиться от 30 до 50% и более от всех возбудителей [5, 6, 10].

В настоящих условиях вероятность инфекций, связанных с данными микроорганизмами, всегда следует иметь в виду у пациентов с тяжелой органно-системной недостаточностью, требующих проведения ИВЛ и получающих по тем или иным показаниям антибиотики широкого спектра.

Для конкретизации выбора программы эмпирической АБТ следует учитывать:

- тяжесть инфекционного процесса (шок, полиорганная недостаточность–ПОН)
- особенности пациента (локализация инфекционного очага, предшествующая АБТ, возможность ликвидации основной патологии);
- локальные особенности чувствительности ГОНБ;
- фармакодинамические характеристики препаратов.

При этом фенотип резистентности грамотрицательных возбудителей к антибактериальным препаратам (АБП) в конкретном отделении является главным детерминантом выбора.

Между тем данные национального проекта РЕЗОРТ не могут не вызывать беспокойства в связи с ограниченностью потенциально активных препаратов.

P. aeruginosa и *Acinetobacter baumannii*, выделенные от пациентов ОРИТ в 28 клиниках России, продемонстрировали крайне высокий уровень устойчивости к большинству антибиотиков [23].

Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *Acinetobacter baumannii* обладали цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем, устойчивыми к которым были только 2,2, 2,2 и 3,5% штаммов соответственно.

Синегнойная палочка характеризовалась высокой частотой устойчивости ко всем антибиотикам, за исключением полимиксина В.

Из остальных антибиотиков наибольшая активность по отношению к синегнойной палочке была отмечена у имипенема, меропенема, пиперациллина/тазобактама и амикацина. Устойчивость к цефалоспорином варьировала от 47,9 (к цефтазидиму) до 72,6% (к цефоперазону).

Таким образом, круг АБП, назначение которых обеспечивало бы минимальный процент неудач, сузился до карбапенемов. И в этом случае нечувствительными к имипенему и меропенему были 39,0 и 41,1% штаммов *P. aeruginosa* соответственно.

Вместе с тем следует понимать, что особенность ОРИТ, участвовавших в исследовании, – постоянный большой поток тяжелых пациентов и высокий уровень потребления АБП. Многие из них служат своеобразными коллекторами для пациентов с тяжелыми осложнениями из других ЛПУ, поскольку являются крупными городскими, областными и республиканскими больницами. Логично предположить, что в отделениях с меньшим объемом нагрузки ситуация более благополучна. Поэтому экстраполировать полученные результаты на всю страну будет опрометчиво.

Проводимый нами на протяжении 10 лет мониторинг резистентности возбудителей ГИ в разных ОРИТ Екатеринбурга может служить тому подтверждением. Устойчивость *P. aeruginosa* к имипенему варьировала от 16,7 до 45,3%, *Acinetobacter* spp. – от 0 до 11,1% [10].

По данным международного многоцентрового мониторинга госпитальных патогенов (P. Turner и соавт., 2006) меропенем сохраняет высокую активность у имипенем-устойчивых штаммов синегнойной палочки по сравнению с эффективностью имипенема у меропенем-устойчивых.

Оптимальное решение проблемы состоит в формировании собственной базы данных и проведении мониторинга резистентности к антимикробным препаратам возбудителей ГИ. Безусловно, в некоторых ОРИТ список препаратов для старта может быть расширен за счет цефоперазона/сульбактама, цефепима или цефтазидима, если это касается пациентов, не имеющих факторов риска неблагоприятного исхода.

В то же время в случае осложнения локального инфекционного процесса септическим шоком (СШ) или синдромом ПОН приоритет должен быть отдан меропенему или имипенему как наиболее активным препаратам, поскольку неадекватная эмпирическая АБТ при данных инфекциях является самостоятельным фактором риска неблагоприятного прогноза.

Как показали результаты недавнего исследования канадской группы, при СШ запаздывание с адекватной терапией на каждый час на 12% увеличивает летальность по отношению к первому часу [30]. Очевидно, что в обозначенных условиях практически не остается резерва времени на исправление ошибок эмпирической АБТ.

В современных рекомендательных протоколах для госпитальной пневмонии (ATS/IDSA, МАКМАХ/Альянс клинических микробиологов/РРО/ФАР) предпочтение отдано комбинированной АБТ в эмпирическом режиме, в качестве дополнительных препаратов рассматриваются фторхинолоны или аминогликозиды [46–47].

Между тем, как следует из данных национального многоцентрового исследования, представленных Смоленским НИИ антимикробной химиотерапии, только около 4% штаммов неферментирующих бактерий, устойчивых к карбапенемам, чувствительно к аминогликозидам и фторхинолонам [23].

Оптимистические результаты стартовой комбинированной АБТ (карбапенем + фторхинолон + ванкомицин) при ВАП, полученные Ibrahim и соавт., которые во многом повлияли на последующие рекомендации, исходят из другой эпидемиологической ситуации, которая была в 1999 г., и из страны, где и в настоящее время уровень устойчивости грамотрицательных возбудителей ГИ заметно ниже, чем у нас [41].

В свете современных данных о механизмах формирования множественной устойчивости к АБП имеются веские основания предположить, что распространение подобной стартовой схемы на всю популяцию пациентов с ВАП или с подозрением на нее будет служить постоянным генератором появления резистентных штаммов и усугублять сложившееся положение.

Весомым аргументом против облигатной комбинированной терапии служит и отсутствие клинических доказательств ее эффективности [52].

По-видимому, комбинация препаратов – это лишь один из возможных вариантов выбора для критических больных в условиях отсутствия в отделении ассоциированной устойчивости возбудителей к обозначенным препаратам или для пациентов с нейтропенией.

Получив результаты бактериологического исследования, следует стремиться к реализации деэскалационного режима АБТ. Приверженность к нему при равной клинической эффективности позволяет снизить затраты и ограничить рост устойчивости возбудителей к АБП. В первую очередь это относится к имипенему, потребление которого напрямую связано с устойчивостью *P. aeruginosa* ко всем b-лактамам [25, 28]. Более того, оказалось, что узкий спектр используемых в терапии антибиотиков способствует росту устойчивости *Acinetobacter* spp. к карбапенемам и продукции b-лактамаз расширенного спектра энтеробактериями [27].

Следует иметь в виду, что для терапии ацинетобактерной инфекции существуют дополнительные варианты. Высокий уровень чувствительности бактерии рода *Acinetobacter* проявляют к ингибитору b-лактамаз сульбактаму. В России не зарегистрирован сульбактам в качестве отдельного лекарственного средства, но он входит в состав некоторых защищенных пенициллинов (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/сульбактам) и цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам).

С современной точки зрения, выбор препарата и режима его дозирования должен строиться из расчета соотношения площади под кривой концентрации в плазме крови и минимальных подавляющих концентраций (МПК) в отношении возбудителей ГИ–AUC (area under inhibitory curve). Фармакодинамика антимикробных препаратов описывает взаимосвязь между концентрацией антибиотиков в биологических средах организма и бактерицидной активностью. Такой подход позволяет определить не только индивидуальный режим дозирования, но и предсказать клинический ответ на конкретный препарат, снизить риск селекции резистентных штаммов бактерий в конкретном отделении.

Расчет значений AUC для потенциально активных антимикробных средств в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. подводит к обоснованию назначения препаратов в максимальных дозах с увеличением кратности их введения в некоторых случаях: ципрофлоксацин – 600–800 мг 2 раза в сутки, имипенем – 3,0–4,0 г/сут; меропенем – 3,0–6,0 г/сут; цефепим – 6,0 г/сут; цефтазидим – 6,0 г/сут; сульбактам – 1,0 г 3–4 раза в сутки.

Сравнительный мониторинг концентраций некоторых b-лактамов (меропенем, цефепим и имипенем) при разных способах введения суточной дозы – дробное введение, постоянная или пролонгированная инфузия – обнаружил преимущества инфузионной методики по способности к поддержанию необходимой концентрации.

Так, при увеличении длительности введения меропенема (0,5 г 3 раза в день) с 30 мин до 3 ч время превышения МПК в отношении *P. aeruginosa* увеличивалось с 72,5 до 87,9% от величины междозового интервала, а при разовой дозе 1,0 – с 82,5 до 92,4%.

Близкими к последним оказались фармакодинамические параметры пациентов и при 4-кратном режиме введения препарата в разовой дозе 500 мг [33, 34].

В последние годы Lorente и соавт. были получены и клинические доказательства эффективности инфузионного режима дозирования цефтазидима у пациентов с нозокомиальной пневмонией, связанной с *P. aeruginosa* [35].

При инфузии цефтазидима 6,0 г/сут на протяжении всего периода лечения (после болюса разовой дозы в 1-й день) концентрация препарата во всех случаях в 4–5 раз превышала МПК, тогда как при дробном введении (2,0 г 3 раза в сутки) – только у 10% пациентов [36].

Использование комбинации препаратов в терапии синегнойной и ацинетобактерной инфекции по результатам бактериологического исследования рекомендуется большинством экспертов, но не имеет доказательств клинической эффективности [52].

В отношении длительности проведения АБТ не существует однозначных рекомендаций и конкретных сроков.

Инфекционный процесс, особенности взаимодействия пациента и микроорганизма имеют свою специфику в каждом конкретном случае.

В качестве основных ориентиров можно выделить следующие критерии, позволяющие принять решение о прекращении АБТ:

- купирование системной воспалительной реакции;
- очевидная позитивная динамика воспалительных изменений в ране;
- регресс инфильтративных изменений в легких на рентгенограмме;
- исчезновение бактериемии и/или снижение плотности бактериального обсеменения в мокроте, раневом отделяемом или моче ниже пороговых значений.

Необходимо помнить о том, что процесс полной эрадикации неферментирующих бактерий из очага инфекционного воспаления, в особенности слизистых оболочек и кожи, сообщающихся с внешней средой, и при наличии инородных тел труднодостижим.

С определенного момента, какова бы ни была длительность терапии, эффективность их воздействия падает. Роль системных антибиотиков при ВАП заключается в снижении популяции микробных тел до уровня, при котором физическая и механическая санация является возможной и более эффективной.

В частности, при использовании для терапии ВАП меропенема на момент достижения критериев клинической эффективности эрадикация *P. aeruginosa* была достигнута только в 57,1% случаев, а комбинации цефтазидима и амикацина – в 53,8% случаев [41].

Множественная резистентность, ПР и пути повышения чувствительности возбудителей к антибиотикам Госпитальные штаммы грамотрицательных бактерий, выделенные от пациентов ОРИТ, чувствительные ко всем АБП, стали исторической редкостью. В свою очередь сообщения о выделении от пациентов ОРИТ панрезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. грозят перейти в разряд обыденного явления. Как правило, это касается пациентов с ВАП, развившейся на фоне крайне тяжелой основной патологии, длительно находящихся в отделении и получающих антибиотики широкого спектра.

Единого определения множественной резистентности (МР) пока не сложилось. Существующие предложения включают в него устойчивость к 2, 3, 4 или 8 антибиотикам. В свою очередь согласно позиции D. Paterson под ПР грамотрицательных бактерий следует понимать устойчивость ко всем b-лактамам и фторхинолонам, рекомендованным для терапии ГИ, без учета аминогликозидов (АМГ), поскольку они не могут быть использованы для монотерапии [31]. По этой причине в ряде ситуаций (например, в отношении *P. aeruginosa*) МР и ПР могут быть синонимами.

В результате без согласованной терминологии определить распространенность явления на уровне города, региона, страны или континента невозможно.

Распространенность ПР с эпидемиологической и практической точки зрения имеет большее значение. Ее формирование связывают с приобретением бактериями нескольких механизмов, делающих их устойчивыми к воздействию АБП.

Синегнойная палочка и ацинетобактерии обладают крайне высокой способностью к экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости.

Ведущее значение среди последних имеют снижение проницаемости внешней мембраны, активное выведение, продукция b-лактамаз класса А, выработка металло-b-лактамаз, продукция аминогликозидмодифицирующих ферментов, изменения в структуре ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Главные проблемы создают штаммы бактерий с активацией эффлюкс-системы MexA-MexB-OprM, обеспечивающей выведение всех b-лактамов и фторхинолонов, и плазмидные VIM металло-b-лактамазы.

В целом неоднородность механизмов устойчивости у различных штаммов популяции синегнойной палочки диктует необходимость определения чувствительности ко всему спектру АБП с потенциальной активностью.

Экспрессии генов, реализующих появление феномена резистентности у *P. aeruginosa*, способствует широкое использование цефазолина, фторхинолонов и имипенема, а распространению штаммов в отделениях и вспышкам ГИ – неудовлетворительный инфекционный контроль [28, 31]. В свою очередь развитие устойчивости у *Acinetobacter* spp. сопряжено с широким потреблением фторхинолонов, амикацина и других АМГ, а также цефотаксима [37]. Главное негативное последствие, сопровождающее рост резистентности, – повышение летальности и материальных затрат [21, 29, 43–45].

Молекулярные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что причиной резистентности в конкретном отделении, как правило, являются один или два клона [31].

При регистрации феномена ПР в отделении необходимо решить двудеиную задачу: пересмотреть политику использования антибиотиков и усилить меры инфекционного контроля [53].

Пересмотр политики использования антибиотиков предполагает:

- анализ общей ситуации с резистентностью возбудителей ГИ к АБП;
- определение объема потребления b-лактамов, фторхинолонов и АМГ (DDD-анализ);
- сопоставление имеющей место практики назначения АБП с существующими национальными рекомендациями;
- приведение в соответствие с существующими рекомендациями показаний к назначению АБП;
- соблюдение фармакодинамических принципов дозирования;
- согласование принципов назначения АБП со всеми специалистами, принимающими участие в ведении больного в период пребывания в ОРИТ. В особенности это касается применения с профилактической целью;
- ежедневный контроль над целесообразностью продолжения антибиотикотерапии.

Правильность обозначенного подхода подтверждается доказательствами позитивного влияния жесткого контроля над назначением АБП на ограничение роста резистентности ГОНБ к АБП.

Внедрение рестриктивного протокола назначения противомикробных препаратов в нескольких поливалентных ОРИТ сопровождалось повышением чувствительности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам, цефтазидиму, пиперациллину и амикацину [38].

Какую же терапию проводить пациенту при выделении ПР-штамма и установленного инфекционного процесса? При отсутствии контролируемых исследований существует по крайней мере два эмпирических варианта.

Первый из них более логичен, но доступен ограниченному числу учреждений. Он предусматривает определение МПК для всех препаратов, имеющих потенциальную активность, и выбор из них комбинации с самыми низкими значениями.

Другое решение ("терапия отчаяния") заключается в слепом использовании комбинации из 2–3 препаратов в максимально разрешенных дозах, отдавая предпочтение инфузионному пути введения при выборе меропенема, цефепима или цефтазидима.

Из препаратов, существующих вне отечественного рынка лекарственных средств и показавших определенную клиническую эффективность в терапии ГОНБ, можно выделить два – колистин и тайгециклин.

Эффективность тайгециклина в терапии инфекций, связанных с *Acinetobacter baumannii*, зависела от фенотипических свойств данного микроорганизма. Летальность была выше у пациентов, инфицированных ПР-штаммами, – 53% по сравнению с 32% ($p=0,034$) [45].

Как следует из ряда работ последних лет, клиническая эффективность колистина в терапии инфекций, связанных с карбапенем-резистентными штаммами неферментирующих бактерий, находится в пределах 50–57%. Следует подчеркнуть, что в процессе терапии колистином не отмечено значимых нежелательных лекарственных явлений, в частности нефротоксичности [42].

Между тем в связи с отсутствием контролируемых исследований использовать данные препараты рекомендуется только в случае детекции ПР.

Усиление мер инфекционного контроля

Без усиления мер инфекционного контроля невозможно решить проблему ПР к АБП грамотрицательных бактерий, в том числе и посредством новых АБП или исключительно с помощью ограничительной политики. Поскольку перекрестная колонизация и инфицирование больных играют роль некой цепной реакции и создают экологический резервуар ПР-штаммов.

Наибольшей эффективностью в ликвидации данного процесса имеют:

- соблюдение современных требований протокола обработки рук;
- изоляция больных, инфицированных ПР-штаммами бактерий;
- ограничение количества персонала, контактирующего с пациентом;
- использование расходных материалов (закрытые аспирационные системы при ИВЛ, закрытые системы для сбора мочи и др.), снижающих риск диффузии бактерий во внешнюю среду.

Внедренный нами в постоянную практику ОРИТ нейрохирургического профиля комплексный подход, предполагающий строгий контроль над назначением антибиотиков (объем их потребления снизился с 94 до 21 DDD/100 пациентов) и повышение комплаентности обработки рук, сопровождался снижением числа ГИ, включая ВАП, и увеличением чувствительности *P. aeruginosa* ко всем препаратам с потенциальной антисинегнойной активностью [39].

Заключение

Концентрация больных со сниженной антимикробной защитой и активное использование инвазивных методов лечения служат объективной основой для возникновения инфекционных осложнений, создавая в ОРИТ новые экологические ниши для условно-патогенных микроорганизмов.

P. aeruginosa и *Acinetobacter* spp. – широко распространенные, свободно-живущие в окружающей среде бактерии, оказались наиболее способными сохраняться и размножаться в госпитальной обстановке, став доминирующими возбудителями ГИ во многих отделениях. За последние 10 лет повсеместно зарегистрирована отчетливая тенденция к существенному росту устойчивости данных микроорганизмов к антибиотикам, включая появление ПР-штаммов. Сложившаяся ситуация требует безотлагательного пересмотра в ОРИТ политики использования АБП и усиления мер инфекционного контроля. Необходимо внедрение системы мониторинга за ситуацией с ГИ, связанными с неферментирующими бактериями в крупных ОРИТ и ЛПУ, а также на национальном уровне. Целесообразной представляется и регистрация в России новых потенциально активных вышедших на внешний рынок препаратов, продемонстрировавших клиническую эффективность в ряде зарубежных исследований. Следует рассмотреть вопрос о возможности синтеза полимиксина внутривенного применения отечественными товаропроизводителями.

Индекс лекарственных препаратов

Меропенем: МЕРОПЕНЕМ
(АстраЗенека)