

Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России

Р.С. Козлов, А.В. Голуб, А.В. Дехнич, М.В. Сухорукова,
исследовательская группа SMART

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Цель. Оценить эпидемиологию устойчивости к антибиотикам грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций (ИАИ) в РФ.

Материал и методы. Для осуществления проспективного многоцентрового микробиологического исследования проводился сбор грамотрицательных возбудителей ИАИ из различных регионов РФ, при идентификации которых использовалась MALDI-TOF масс-спектрометрия. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков определялись методом серийных разведений в соответствии с текущими рекомендациями CLSI и EUCAST.

Результаты. Из стационаров 21 города в различных регионах РФ было выделено 1908 штаммов грамотрицательных возбудителей (357 от пациентов с внебольничными ИАИ и 1551 — от пациентов с нозокомиальными ИАИ). Представители энтеробактерий являлись наиболее частыми возбудителями ИАИ, среди них: 318 (89,1%) изолятов при внебольничных и 821 (52,9%) — при нозокомиальных ИАИ, остальные возбудители были представлены неферментирующими микроорганизмами (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobactcs baumannii*). Продукция БЛРС определена у 45,4% энтеробактерий, большинство из которых (92,6%) было представлено нозокомиальными штаммами. Частота продукции БЛРС внебольничными и нозокомиальными штаммами составила 11,9 и 58,3% соответственно. Наибольшую активность в отношении энтеробактерий проде-

монстрировали карбапенемы, вне зависимости от наличия продукции БЛРС и места развития инфекции (чувствительность от 94,0 до 100%). Резистентность внебольничных и нозокомиальных штаммов энтеробактерий к тигециклину выявлена у 0,6 и 10,2% штаммов соответственно. Среди внебольничных изолятов энтеробактерий количество резистентных к гентамицину, фторхинолонам, цефалоспорином III–IV поколений и ингибиторозащищенным пенициллинам достигало 18,2, 18,2, 16,4 и 28,1% соответственно. Среди нозокомиальных возбудителей устойчивыми к указанным выше антибиотикам были 52,4, 49,3, 60,1 и 62,0% соответственно. Единственным препаратом, активным в отношении более 90% нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, был колистин (полимиксин E).

Выводы. С учетом высокой частоты продукции БЛРС энтеробактериями как основными возбудителями осложненных ИАИ, карбапенемы должны рассматриваться в качестве наиболее адекватного выбора для эмпирической терапии как внебольничных (при наличии факторов риска присутствия резистентной флоры), так и нозокомиальных инфекций. Ввиду экстремально высокой частоты устойчивости *P. aeruginosa* и *A. baumannii* к различным группам антимикробных препаратов, выбор терапии нозокомиальных ИАИ, вызванных данными возбудителями, должен проводиться исключительно на основе локальных данных по антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: интраабдоминальные инфекции, перитонит, антибиотикорезистентность, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*.

Контактный адрес:
Алексей Викторович Голуб
Эл. почта: golub@antibiotic.ru

Antimicrobial Resistance of Gram-negative Microorganisms Causing Complicated Intra-abdominal Infections in Russia

R.S. Kozlov, A.V. Golub, A.V. Dekhnich, M.V. Sukhorukova, SMART Study Group

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Objective. To assess antimicrobial resistance of gram-negative microorganisms causing complicated intra-abdominal infections (IAI) in Russia.

Materials and Methods. This was a multicenter (a total of 21 cities), prospective, microbiological study to collect Gram-negative pathogens from patients with complicated IAI. Identification was performed using MALDI-TOF mass spectrometry. *Minimal inhibitory concentrations* (MICs) of antibiotics were determined by dilution method according to the current CLSI and EUCAST guidelines.

Results. A total of 1908 isolates of gram-negative pathogens was obtained (357 isolates in community-acquired IAI, and 1551 isolates in nosocomial IAI). *Enterobacteriaceae* were the most common pathogens of IAI: 318 (89.1%) isolates in community-acquired IAI, and 821 (52.9%) isolates in nosocomial IAI. The remaining pathogens represented non-fermenting microorganisms (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*). ESBL production was found in 45.4% of all *Enterobacteriaceae*, and the majority of them (92.6%) were nosocomial strains. ESBL production in community-acquired and nosocomial isolates was 11.9% and 58.3%, respectively. Carbapenems, irrespective of ESBL production or site of infection, exhibited highest activity against isolated microorganisms (susceptibil-

ity: 94.0% to 100%). Tigecycline resistance among community-acquired and nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates was 0.6% and 10.2%, respectively. Resistance rates of community-acquired *Enterobacteriaceae* isolates to gentamicin, fluoroquinolones, III–IV generation cephalosporins, and penicillin/beta-lactamase inhibitor combinations were 18.2%, 18.2%, 16.4% and 28.1%, respectively. Resistance rates of the nosocomial pathogens to the listed above antimicrobials were 52.4%, 49.3%, 60.1% and 62.0%, respectively. Colistin was found to be the only active antibiotic against >90% of nosocomial isolates of *P. aeruginosa* and *A. baumannii*.

Conclusions: Taking into account high rates of ESBL production among *Enterobacteriaceae*, which are the main pathogens of complicated IAI, carbapenems should be considered as the most appropriate empiric treatment option for both community-acquired (in patients with risk factors for resistant pathogens), and nosocomial infections. Due to extremely high resistance of *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, antimicrobial therapy of nosocomial IAI caused by these pathogens should be chosen based on the local susceptibility data.

Key words: intra-abdominal infections, peritonitis, antimicrobial resistance, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*.

Введение

Клиническим выражением устойчивости возбудителей инфекций к *антимикробным препаратам* (АМП) является неэффективность/неадекватность проводимой терапии, что в случае с осложненными хирургическими инфекциями сопровождается особо высоким риском неблагоприятного исхода [1]. В конце XX века в литературе все чаще начали появляться сообщения о росте резистентности внебольничных грамотрицательных возбудителей к антибиотикам, что послужило стимулом к началу глобальной программы ее мониторинга [2]. С 2002 г. именно исследование SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), в котором к 2012 г. насчитывалось около 200 центров по всему миру, дает информацию о глобальной эпидемиологии и динамике устойчивости грам(–) возбудителей внебольничных и нозокомиальных *интраабдоминальных инфекций* (ИАИ) [3]. Описанное ниже исследование является Российской частью данной программы.

Целью настоящего исследования являлось изучение эпидемиологии устойчивости к антибиотикам грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России.

Материал и методы

В ходе проспективного многоцентрового микробиологического исследования проводилось культуральные исследования клинического материала, полученного от пациентов с осложненными внебольничными и нозокомиальными ИАИ (перитонитами), с выделением и последующей идентификацией возбудителей. Клиническим материалом служили полученные интраоперационно перитонеальная жидкость, желчь и биоптаты из брюшной полости и полости таза, а также кровь.

Критериями включения изолятов в исследование являлись:

- клиническая значимость микроорганизма, выделенного от пациента с проявлениями осложненной ИАИ;

- микроорганизм идентифицирован как грам-отрицательный аэроб/факультативный анаэроб;
- только один штамм одного вида от одного пациента;
- доступность медицинской документации пациента.

Критериями исключения изолятов являлись следующие условия:

- микроорганизм выделен из клинического материала, не имеющего отношения к осложненной ИАИ;
- повторные изоляты — штаммы одного вида, выделенные от одного пациента (включая штаммы, выделенные из разного клинического материала и штаммы с разным фенотипом резистентности);
- изоляты от пациентов без осложненной ИАИ;
- штаммы, выделенные из дренажных трубок и дренажных ёмкостей;
- штаммы без сопутствующей демографической и/или клинической информации;
- контаминированные и нежизнеспособные штаммы.

После первичной идентификации и непродолжительного хранения на местах все выделенные штаммы поступали в центральную лабораторию Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (НИИХ) ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, где проводилась повторная оценка критериев включения/исключения из исследования и реидентификация всех микроорганизмов с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии. Хранение изолятов осуществлялось при -70°C .

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков определяли методом серийных разведений, а интерпретация чувствительности выполнена в соответствии с последними рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) и Института клинических лабораторных стандартов (CLSI) [4, 5]. В качестве контроля тестов чувствительности использовали штаммы *E. coli* ATCC® 25922, *E. coli* ATCC® 35218 и *P. aeruginosa* ATCC® 27853.

Определение продукции β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) выполнялось с помощью теста двойных дисков по установлению снижения МПК цефотаксима, цефтазидима и цефепима в присутствии клавулановой кислоты (4 мг/л). Штаммы с 8-ми и более кратным снижением МПК указанных цефалоспоринов были расценены как БЛРС-продуцирующие. Штаммы *E. coli* ATCC®25922 и *K. pneumoniae* ATCC®700603 были использованы как отрицательный и положительный контроли фенотипического определения продукции БЛРС.

Гены бета-лактамаз (TEM, SHV, CTX-M) и мутации, определяющие активность TEM (E104K, R164C/H/S, A237T, G238S, E240K) и SHV (D179A/N/G, G238A/S, E240K), были выявлены с помощью ПЦР в режиме реального времени на аппарате Rotor-Gene Q Real-Time PCR System [6, 7]. Штаммы, продуцирующие БЛРС (CTX-M-3, -5, -8, -14, SHV-2, -3, -4, -5, -6, -8, -18, TEM-3, -4, -7, -9, -10, -11, -12, -26, -37, -39, -40, -68, -70, -133) использовались в качестве контроля.

Все нечувствительные к карбапенемам изоляты были тестированы на наличие продукции приобретенных карбапенемаз. Фенотипическое выявление карбапенемаз проводилось с использованием модифицированного Ходж- и Carba-NP тестов. Молекулярное определение генов карбапенемаз (OXA-48, KPC, VIM, IMP и NDM) было выполнено с помощью коммерческих тест-систем для ПЦР в режиме реального времени (AmpliSens® MDR MBL-FL и MDR KPC/OXA-48-FL, ILS, Москва, Россия) на анализаторе Rotor-Gene Q Real-Time PCR System. Штаммы, продуцирующие и не продуцирующие карбапенемазы (VIM-1, VIM-2, IMP-1, NDM-1, KPC-3, OXA-48), использовались как положительные и отрицательные контроли соответственно.

При существующих критериях интерпретации для каждого штамма были установлены пропорции по чувствительности, промежуточной устойчивости и устойчивости. Для каждой комбинации микроорганизм/антибиотик были определены МПК₅₀, МПК₉₀ и диапазон МПК. Демографические и клинические данные, наряду с результатами по определению чувствительности к антибиотикам, вносились в компьютерную базу данных методом двойного ввода.

Результаты исследования

В 2010–2013 гг. от пациентов из стационаров 21 города 6 федеральных округов России было выделено 1908 штаммов грамотрицательных возбудителей. Среди них было 357 (18,7%) изолятов от пациентов с внебольничными и 1551 (81,3%) изолятов от пациентов с нозокомиальными ИАИ.

Представители энтеробактерий являлись наиболее частыми возбудителями ИАИ (91,3% при внебольничных и 54,7% при нозокомиальных ИАИ). Оставшаяся доля возбудителей была представлена неферментирующими микроорганизмами — *P. aeruginosa* и *A. baumannii* (рис. 1, 2).

Продукция БЛРС определена у 45,4% всех энтеробактерий, большинство из которых (92,6%) было представлено нозокомиальными штаммами. Частота продукции БЛРС внебольничными

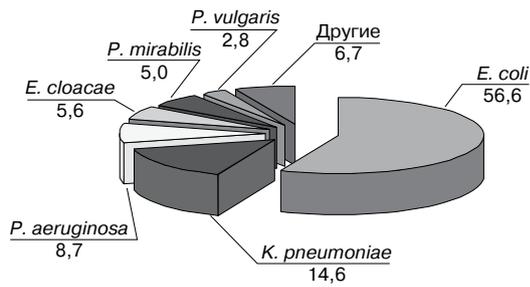


Рис. 1. Структура грамотрицательных возбудителей внебольничных осложненных ИАИ (n=375), %.

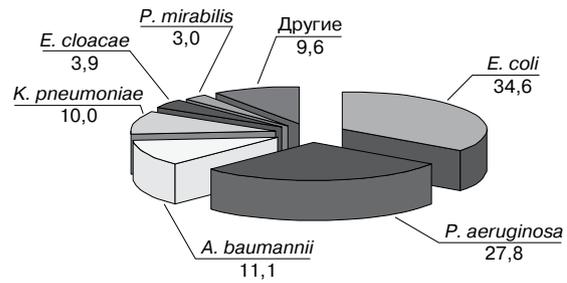


Рис. 2. Структура грамотрицательных возбудителей нозокомиальных осложненных ИАИ (n=1551), %.

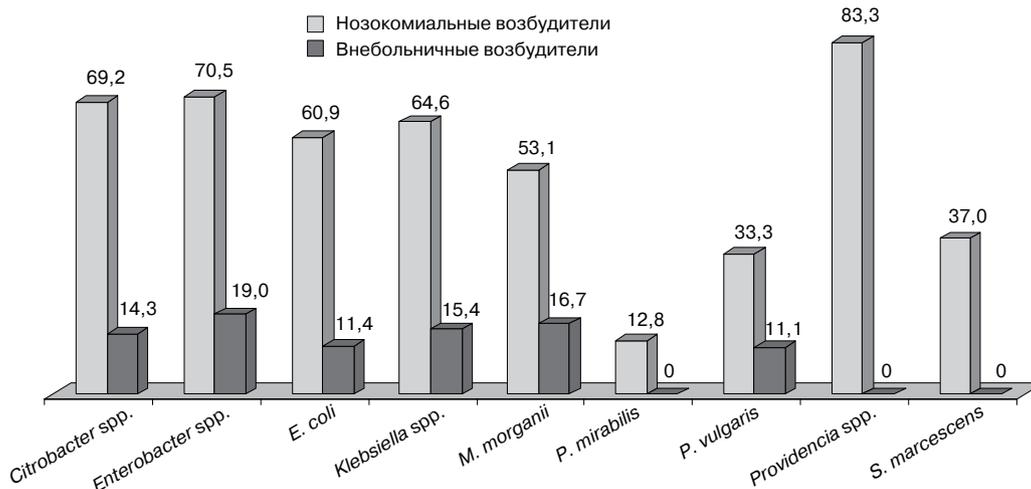


Рис. 3. Частота продукции БЛРС отдельными видами энтеробактерий, %.

и нозокомиальными штаммами составила 11,9 и 58,3%, соответственно. Частота продукции БЛРС отдельными видами энтеробактерий в значительной степени зависела от места возникновения инфекции (рис. 3). Для наиболее частых возбудителей — *E. coli* и *Klebsiella spp.* — этот показатель для внебольничных/нозокомиальных штаммов составил (в %) 11,4/60,9 и 15,4%/64,6%, соответственно.

Внебольничные штаммы *Enterobacteriaceae*. *In vitro* активность всех, за исключением карбапенемов и тигециклина, антибиотиков в отношении внебольничных штаммов энтеробактерий в значительной степени зависела от продукции БЛРС (табл. 1).

Нозокомиальные штаммы *Enterobacteriaceae*. Чувствительность нозокомиальных изолятов энтеробактерий была в целом существенно ниже чувствительности протестированных внебольничных штаммов ко всем антимикробным препаратам, за исключением карбапенемов и тигециклина (табл. 2).

Грамотрицательные неферментирующие бактерии. Характерной особенностью грамотрицательных неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*) являлась

крайне низкая частота чувствительности ко всем классам антимикробных препаратов. Наибольшую активность в отношении внебольничных штаммов сохраняли карбапенемы. Колистин (полимиксин Е) являлся самым активным препаратом в отношении нозокомиальных изолятов (табл. 3, 4). Таким образом, основными возбудителями осложненных ИАИ среди грамотрицательных микроорганизмов являются энтеробактерии. Устойчивость внебольничных штаммов энтеробактерий к аминогликозидам, фторхинолонам, цефалоспорином III–IV поколений составила более 15%, а для ингибиторозащитенных аминопенициллинов (ИЗП) — более 25%. Это не позволяет проводить эмпирическую терапию у пациентов с осложненными ИАИ указанными классами антибиотиков при выявлении факторов риска наличия резистентных возбудителей (II тип — согласно стратификации по рискам наличия резистентных возбудителей) [8].

Устойчивость нозокомиальных штаммов энтеробактерий к указанным выше классам антибиотиков составила от 49,3 до 62,0% соответственно, что делает неадекватным эмпирическое назначение

Таблица 1. Чувствительность и значения МПК₅₀ и МПК₉₀ антимикробных препаратов для внебольничных штаммов энтеробактерий

Антимикробный препарат	Чувствительные, %		МПК ₅₀ , мг/л		МПК ₉₀ , мг/л	
	все	БЛРС(+)	все	БЛРС(+)	все	БЛРС(+)
Амикацин	94,7	57,9	2	8	8	512
Ко-амоксиклав	71,9	18,4	4	16	64	128
Ампициллин	42,2	2,6	64	256	256	256
Цефепим	90,3	23,7	0,06	16	1	256
Цефотаксим	83,6	2,6	0,06	256	16	256
Цефтазидим	87,1	7,9	0,25	32	16	256
Ципрофлоксацин	83,6	31,6	0,03	8	32	128
Дорипенем	100	100	0,06	0,06	0,06	0,06
Эртапенем	98,1	94,7	0,06	0,06	0,125	0,5
Гентамицин	81,8	21,1	1	256	128	256
Имипенем	100	100	0,125	0,25	0,5	1
Левифлоксацин	81,8	44,7	0,06	4	8	32
Меропенем	100	100	0,06	0,06	0,06	0,06
Пиперациллин/ тазобактам	87,7	52,6	2	8	16	256
Тигециклин	99,4	97,4	0,25	0,5	0,5	0,5
Ко-тримоксазол	74,8	36,8	0,125	128	128	256

Таблица 2. Чувствительность и значения МПК₅₀ и МПК₉₀ антимикробных препаратов для нозокомиальных штаммов энтеробактерий

Антимикробный препарат	Чувствительные, %			МПК ₅₀ , мг/л			МПК ₉₀ , мг/л		
	все	БЛРС(+)	БЛРС(-)	все	БЛРС(+)	БЛРС(-)	все	БЛРС(+)	БЛРС(-)
Амикацин	72,6	53,9	98,8	4	8	2	32	512	4
Ко-амоксиклав	38,0	13,2	73,2	16	16	0,125	128	128	64
Ампициллин	17,8	0,4	42,6	256	256	32	256	256	256
Цефепим	46,9	10,9	97,4	4	64	0,06	256	256	0,25
Цефотаксим	39,9	2,1	92,7	64	256	0,06	256	256	0,5
Цефтазидим	45,1	8,1	96,8	8	64	0,125	256	256	0,5
Ципрофлоксацин	50,7	23,2	89,2	0,5	64	0,03	128	128	2
Дорипенем	99,1	98,5	100,0	0,06	0,06	0,06	0,125	0,125	0,125
Эртапенем	94,0	91,2	98,8	0,06	0,125	0,06	0,5	0,5	0,125
Гентамицин	47,6	19,0	87,7	16	128	1	256	256	8
Имипенем	96,5	94,7	97,7	0,125	0,125	0,125	0,5	0,5	0,5
Левифлоксацин	53,6	29,8	89,0	0,5	16	0,06	32	32	2
Меропенем	100	100	100	0,06	0,06	0,06	0,125	0,125	0,125
Пиперациллин/ тазобактам	61,1	39,9	90,9	8	16	2	256	256	8
Тигециклин	89,8	86,3	94,6	0,25	0,25	0,25	4	8	1
Ко-тримоксазол	53,5	37,2	77,2	1	128	0,25	256	256	128

Таблица 3. Чувствительность и значения МПК₅₀ и МПК₉₀ антимикробных препаратов для *P. aeruginosa*

Антимикробный препарат	Внебольничные штаммы			Нозокомиальные штаммы		
	чувствительные, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	чувствительные, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
Амикацин	54,8	8	16	30,0	128	256
Азтреонам	–	–	–	0,9	16	64
Цефепим	61,3	8	16	25,6	32	64
Цефтазидим	87,3	4	16	27,4	32	128
Ципрофлоксацин	58,1	0,5	64	22,0	16	64
Колистин	–	–	–	94,0	2	4
Дорипенем	–	–	–	15,5	32	64
Фосфомицин	–	–	–	NA	128	128
Гентамицин	38,7	8	256	21,2	256	256
Имипенем	84,6	4	8	35,4	32	128
Левифлоксацин	54,8	1	64	20,4	32	64
Меропенем	96,8	1	2	29,4	16	128
Нетилмицин	–	–	–	11,5	256	256
Пиперациллин/ тазобактам	51,6	16	256	18,5	128	256

Примечание. Здесь и в табл. 4: NA – отсутствуют критерии интерпретации чувствительности; «–» – не тестировались.

Таблица 4. Чувствительность и значения МПК₅₀ и МПК₉₀ антимикробных препаратов для *A. baumannii*

Антимикробный препарат	Внебольничные штаммы			Нозокомиальные штаммы		
	чувствительные, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	чувствительные, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
Амикацин	62,5	4	32	25,4	256	512
Цефепим	NA	8	32	NA	16	256
Цефтазидим	NA	4	8	NA	32	128
Ципрофлоксацин	50,0	0,5	128	11,2	128	128
Колистин	–	–	–	100	0,5	1
Дорипенем	–	–	–	7,8	2	64
Гентамицин	25,0	16	256	14,1	128	256
Имипенем	100	0,5	0,5	70,7	2	128
Левифлоксацин	50,0	0,25	32	14,1	16	64
Меропенем	100	0,5	1	42,9	4	128
Нетилмицин	–	–	–	58,8	4	32
Пиперациллин/ тазобактам	NA	1	256	NA	256	256

цефалоспоринов, фторхинолонов и ИЗП при развитии осложненных ИАИ в стационаре (III тип – согласно стратификации по рискам наличия резистентных возбудителей).

Наиболее активными в отношении всех энтеробактерий антибиотиками (вне зависимости от факта выработки БЛРС и условий развития инфекции) являлись карбапенемы, а также тигециклин. Это позволяет рекомендовать именно карбапенемы для эмпирической терапии пациен-

тов с осложненными ИАИ внебольничной и нозокомиальной природы (II–III типы – согласно стратификации по рискам наличия резистентных возбудителей). Эртапенем при этом является более предпочтительным при внебольничных перитонитах в свете малой этиологической роли неферментирующей флоры, в то время как карбапенемы 2-й группы (имипенем, меропенем, дорипенем) следует зарезервировать для случаев развития нозокомиальной инфекции с высокой

вероятностью присутствия синегнойной палочки и ацинетобактера в качестве возбудителя.

Поскольку среди нозокомиальных штаммов грамотрицательных неферментирующих возбудителей была достаточно широко распространена устойчивость ко всем классам антимикробных препаратов, конкретные рекомендации по терапии таких инфекций могут быть сделаны только на уровне отделения/стационара, исходя из локальных данных по чувствительности указанных микроорганизмов. Единственным препаратом с высокой *in vitro* активностью в отношении протестированных штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. (более 90%) был полимиксин Е (колистин). Однако, несмотря на высокую *in vitro* к нему чувствительность, широко рекомендовать колистин для эмпирической монотерапии не следует ввиду его недостаточно высокой клинической эффективности согласно опубликованным данным.

Обсуждение результатов

Адекватная антибактериальная терапия является, наряду с адекватным хирургическим вмешательством, важнейшим компонентом терапии осложненных ИАИ. Одним из основных принципов АБТ является ее этиологическая направленность с учетом локальной (или общенациональной, в случае отсутствия подобных сведений) картины чувствительности возбудителей данной инфекции к антибиотикам. В 2005 году стали доступны первые результаты глобальной программы мониторинга чувствительности грамотрицательных возбудителей перитонитов, свидетельствующие о реальной серьезности проблемы, связанной со способностью к продукции БЛРС энтеробактериями, в том числе при внебольничных инфекциях. Так, при исследовании полученных в 40 центрах 17 стран в 2002 г. 3134 штаммов грамотрицательных микроорганизмов (82% которых было представлено энтеробактериями), продукция БЛРС была выявлена у 7% кишечных палочек, 13% клебсиелл и 18% энтеробактеров, что делало их устойчивыми не только к цефалоспорином и ИЗП, но и ассоциировано к фторхинолонам [2]. При исследовании 4711 и 3030 штаммов, собранных в 76 и 43 центрах 13 и 31 страны по всему миру в 2005 и 2008 гг. соответственно, продукция БЛРС *E. coli* и *K. pneumoniae* была определена уже на уровне ~12 и 18% соответственно [9, 10]. В целом, и более поздние сообщения из отдельных регионов демонстрировали стойкую тенденцию к росту частоты продукции БЛРС энтеробактериями с усугублением негативной ситуации в странах Южно-Африканского и Азиатско-Тихоокеанского регионов [3, 11].

Как известно, клиническим выражением устойчивости возбудителей к АМП является неэффективность проводимой терапии. Именно поэтому вопрос выбора адекватной эмпирической АБТ не только тяжелых жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных, встает сегодня с особой остротой. В данном аспекте целесообразной представляется стратификация пациентов по факторам риска выделения резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Подобного рода подход позволяет более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов и изначально сделать выбор в пользу препаратов, способных преодолеть основные механизмы резистентности, снизив тем самым темпы дальнейшего распространения «проблемного» микроорганизма. Ключевыми параметрами стратификации пациентов могут выступать возраст, факты АБТ в анамнезе, как и предшествующий (текущий) контакт с системой здравоохранения, а также наличие тяжелой сопутствующей патологии [8].

Таким образом, к пациентам 1-го типа (минимальный риск присутствия резистентных возбудителей) можно отнести субъектов со следующей совокупностью характеристик:

- пациенты молодого возраста без сопутствующих заболеваний;
- анемнестическое отсутствие АБТ в предшествующие 90 дней;
- не было предшествующего контакта с системой здравоохранения.

К пациентам 2-го типа (с вероятным наличием резистентных возбудителей — БЛРС-продуцирующих энтеробактерий при осложненных ИАИ) можно отнести субъектов со следующими характеристиками:

- пожилой возраст (старше 65 лет) и сопутствующая (в т. ч. множественная) патология;
- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- наличие контакта с системой здравоохранения в анамнезе (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ), но без инвазивных процедур.

У пациентов 3-го типа риск выделения резистентных (БЛРС-продуцирующие энтеробактерии) и полирезистентных (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*) возбудителей чрезвычайно высок. В данную категорию можно отнести субъектов со следующими характеристиками:

- пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (в т.ч. ХОБЛ, сахарный диабет, нейтропения, СПИД и другие иммунодефициты);

- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- текущая длительная госпитализация и/или инфекция, возникшая после инвазивных процедур в стационаре.

Предлагаемый подход к повышению адекватности эмпирической АБТ является универсальным для любой инфекционной патологии и согласуется с приведенными в настоящей статье данными по чувствительности возбудителей осложненных ИАИ в России. Так, для пациентов 1-го типа в ряде регионов все еще может быть допустимо назначение ИЗП или классических комбинаций фторхинолонов или цефалоспоринов III–IV поколений с метронидазолом.

Для пациентов 2-го типа существенно возрастает риск наличия БЛРС-продуцирующих энтеробактерий. В таком случае выбор карбапенема без антисинегнойной активности (эртапенема) будет считаться оптимальным.

Наибольшую клиническую проблему могут представлять пациенты 3-го типа. Под термином «полирезистентные» возбудители, как правило, подразумеваются не только БЛРС-продуцирующие энтеробактерии, но и неферментирующие грам-

отрицательные возбудители, такие как синегнойная палочка и ацинетобактер. Круг антимикробных препаратов, способных преодолеть уже возникшие механизмы резистентности неферментирующих микроорганизмов, крайне ограничен, а в ряде случаев выделяемые штаммы могут быть устойчивы ко всем имеющимся антибиотикам.

Подводя итог обсуждению, с учетом национальных данных по чувствительности энтеробактерий — возбудителей осложненных ИАИ к АМП, в целом, можно сделать вывод о следовании России в фарватере мировой тенденции стремительного роста резистентности микроорганизмов. В целях снижения темпов роста устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам глобально и на местах необходимо придерживаться принципов рационального использования этого класса лекарственных средств, что является неотъемлемой частью программ надзора за использованием АМП [8]. Для решения текущей задачи повышения адекватности эмпирической терапии пациентов с осложненными ИАИ следует широко использовать метод стратификации пациентов по рискам наличия резистентных возбудителей.

Литература

1. Carlet J., Bouhaja B., Blériot J., Dazza F. Infections péritonéales postopératoires. In: L'infection en réanimation. Régnier B., Brun-Buisson C., eds. Masson, Paris, 1988; 126-38.
2. Chow J.W., Satishchandran V., Snyder T.A., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect* 2005; 6:439-48.
3. Sheng W., Badal R.E., Hsueh P., et al. Distribution of extended-spectrum β -lactamases, AmpC β -lactamases, and carbapenemases among Enterobacteriaceae isolates causing intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2981-8.
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST), Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 4.02014 (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S24, Wayne, PA: 2014.
6. Edelstein M., Pimkin M., Dmitrachenko T., et al. Multiple outbreaks of nosocomial salmonellosis in Russia and Belarus caused by a single clone of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium producing an extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2808-15.
7. Stepanova M., Nikulin A., Sukhorukova M., et al. Epidemiological surveillance and characterisation of TEM-, SHV-, and CTX-M-type ESBLs in Russian nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* using real-time PCR and melting-curve analysis techniques. 17th ECCMID 2007, O203.
8. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13:322-34.
9. Hawser S., Hoban D., Bouchillon S., et al. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal gram-negative bacilli from Europe: SMART Europe 2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:173-9.
10. Baquero F., Hsueh P.R., Paterson D.L., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect* 2009; 10:99-104.
11. Brink A.J., Botha R.F., Poswa X., et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART study 2004-2009): impact of the new carbapenem breakpoints. *Surg Infect* 2012; 13:43-9.