

Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех?

А.В. Голуб, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Благоприятный исход *осложненных интраабдоминальных инфекций (ИАИ)* обусловлен двумя слагаемыми – хирургическим достижением контроля над очагом инфекции и адекватной своевременно начатой антибактериальной терапией. Выбор антимикробных препаратов при лечении внебольничных перитонитов до определенного времени не представлял серьезных трудностей, что было связано с высокой чувствительностью возбудителей к рекомендуемым антибиотикам. Однако в последнее время мировой тенденцией микробиологии внебольничных инфекций вообще и перитонитов в частности является

рост устойчивости патогенов к антимикробным препаратам, что обуславливает необходимость пересмотра стандартов их эмпирической антибактериальной терапии. Высокая частота продукции бета-лактамаз расширенного спектра возбудителями семейства *Enterobacteriaceae* делает карбапенемы, не обладающие антисинегнойной активностью (в частности эртапенем), препаратами выбора для терапии внебольничных осложненных ИАИ.

Ключевые слова: интраабдоминальные инфекции, перитонит, антибактериальная терапия, бета-лактамазы расширенного спектра.

Antimicrobial Therapy of Complicated Intra-abdominal Infections: What are the Success Determinants?

A.V. Golub, A.V. Dekhnich, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Successful outcome of complicated intra-abdominal infections (peritonitis) is determined by two key factors – surgical control of infection site and appropriate and timely antimicrobial therapy. Over the years choice of high antimicrobials for the treatment of community-acquired peritonitis had previously not a problem because of susceptibility of pathogens to most recommended antimicrobial agents. However, a global trend for community-acquired infections, particularly peritonitis, to be caused by resistant pathogens is observed and requires

update of standards for empiric antimicrobial therapy of these infections. A high incidence of extended spectrum beta-lactamase production among *Enterobacteriaceae* makes carbapenems without anti-pseudomonal activity drugs of choice in the treatment of community-acquired complicated IAI.

Key words: intra-abdominal infections (IAI), peritonitis, antimicrobial therapy, extended-spectrum beta-lactamases.

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

Интраабдоминальные инфекции и показания к антибактериальной терапии

Несмотря на известный прогресс хирургической и фармацевтической науки, *интраабдоминальные инфекции* (ИАИ) по-прежнему представляют актуальную проблему для современного здравоохранения. Так, летальность при этой патологии, по данным разных авторов, варьирует от 3,5% при пенетрирующих травмах брюшной полости до 85% у больных с абдоминальным сепсисом [1, 2].

Основным показанием к *антибактериальной терапии* (АБТ) интраабдоминальных инфекций является факт распространения инфекции за пределы первичного очага, т.е. наличие перитонита. Подобного рода ИАИ относятся к осложненным и требуют адекватной АБТ, начатой еще до или сразу после хирургического вмешательства, направленного на удаление источника инфекции или его дренирование [3].

Важность оперативного лечения перитонитов никогда не потеряет своего приоритета, тем не менее АБТ является важнейшим компонентом терапии и залогом благоприятного исхода. Еще более 20 лет назад, на фоне не так остро стоявшей проблемы антибиотикорезистентности возбудителей, было установлено, что неадекватность АБТ перитонита даже на фоне успешно выполненного хирургического вмешательства повышает вероятность летального исхода с 6 до 71% [4].

Возбудители ИАИ, проблема их резистентности и выбор антимикробных препаратов

Большинство ИАИ представляют классический пример полимикробных инфекций, что обусловлено разнообразием микрофлоры, населяющей желудочно-кишечный тракт, особенностью которой является увеличение количества родов и видов возбудителей за счет анаэробов при вовлечении в инфекционный процесс разных отделов кишечника «сверху вниз». Среднее количество родов/видов микроорганизмов при этом увеличивается с 5 при локализации инфекции в гастродуоденальной зоне до 9 при вовлечении толстого кишечника [5, 6]. Известно, что количественные и качественные характеристики микробного пейзажа перитонита находятся в определенной зависимости от того, является ли инфекция внебольничной или имеет нозокомиальное происхождение. При внебольничной природе ИАИ спектр возбудителей является достаточно предсказуемым и ограничен представителями семейства *Enterobacteriaceae* в ассоци-

ации с анаэробами (главным образом *Escherichia coli* и группа *Bacteroides fragilis*). При нозокомиальной природе перитонита, несмотря на сохранение ведущей роли вышеуказанных возбудителей, их спектр менее предсказуем и расширен за счет грамотрицательных неферментирующих бактерий (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.) и других видов микроорганизмов [3, 7].

Важной современной особенностью инфекционных заболеваний является отсутствие стабильной картины чувствительности патогенов к *антимикробным препаратам* (АМП). К сожалению, прямым отражением резистентности возбудителей к эмпирически назначенным АМП является возможная клиническая неэффективность АБТ, влекущая за собой существенные негативные последствия социального и экономического характера. Именно вероятная роль резистентных возбудителей в этиологии перитонитов, наряду с хирургическими аспектами отсутствия контроля над очагом инфекции, является сегодня основным фактором риска неудовлетворительного исхода осложненных ИАИ.

С началом нового тысячелетия во многих странах мира стартовала глобальная программа динамического наблюдения за антибиотикорезистентностью возбудителей перитонита – SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*). Целью данного исследования являлось определение тенденций изменения чувствительности аэробных грамотрицательных возбудителей осложненных ИАИ вне- и внутрибольничного происхождения. Начиная с 2002 г. в специализированной литературе и материалах научных конференций стали появляться первыестораживающие публикации о результатах, полученных как в отдельных исследовательских центрах, так и после обобщения полученных данных [8–10].

В 2002 г. в исследовании приняло участие 40 медицинских центров из 17 стран Северной и Латинской Америки, Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона, Центральной и Восточной Африки. Тогда было выделено 3 134 уникальных (неповторяющихся) штаммов, из которых 45 и 17% были представлены *E. coli* и *Klebsiella* spp. соответственно. Суммарно, 82% возбудителей являлись представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Продукция *бета-лактамаз расширенного спектра* (БЛРС) была выявлена фенотипически у 7% штаммов *E. coli*, 13% – *Klebsiella* spp. и 18% – *Enterobacter* spp. Важно отметить, что продуценты БЛРС характеризуются высокой частотой устойчивости практически ко всем классам АМП. Как показало цитируемое исследование, только карбапенемы сохраняли высокую активность в отношении энтеробактерий

Таблица 1. Энтеробактерии, выделенные от пациентов с перитонитами внебольничного и нозокомиального происхождения

Выделенные штаммы	Внебольничные ИАИ (n=100)	Нозокомиальные ИАИ (n=100)
<i>E. coli</i>	70	67
<i>Klebsiella</i> spp.	12	17
<i>Citrobacter</i> spp.	8	5
<i>Enterobacter</i> spp.	3	6
<i>Morganella morganii</i>	3	1
<i>Proteus</i> spp.	2	1
<i>Providencia rettgeri</i>	2	–
<i>Serratia marcescens</i>	–	3

вне зависимости от наличия и отсутствия продукции ими БЛРС [8].

В 2003 г. в программу мониторинга включились уже 74 центра из 23 стран, а количество выделенных штаммов составило 5 658. Соотношения основных возбудителей осложненных ИАИ остались прежними, однако продукция БЛРС была выявлена уже у 9, 14 и 14% штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. соответственно. Чувствительность основного патогена (46%) – кишечной палочки к фторхинолонам, цефалоспорином и аминогликозидам колебалась в пределах 70–90, 80–97 и 77–100% соответственно. И только карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем) оставались стабильно высокоактивными (99-100%) АМП в отношении энтеробактерий, независимо от продукции БЛРС последними [9].

Интереснейшим результатом данной программы мониторинга стала демонстрация факта продукции БЛРС именно внебольничными возбудителями перитонитов. Частота продукции БЛРС внебольничными штаммами *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. была определена на пограничном (в смысле клинического значения) уровне – у 5, 8 и 9% штаммов соответственно. Поэтому одним из выводов по окончании данного этапа исследования являлось предположение, что цефалоспорины III–IV поколения не могут более служить препаратами первоочередного выбора для эмпирической терапии осложненных ИАИ в ряде географических регионов [9].

Полученные в зарубежных исследованиях данные послужили стимулом возобновления интереса к этиологической структуре и динамике эпидемиологии резистентности возбудителей осложненных ИАИ в России. НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентнос-

ти Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации было проведено пилотное многоцентровое исследование этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей перитонитов. В результате от пациентов было выделено 200 последовательных штаммов энтеробактерий – по 100 от пациентов с вне- и внутрибольничными осложненными ИАИ. При этом *E. coli* и *Klebsiella* spp. являлись наиболее частыми возбудителями перитонитов как вне-, так и внутрибольничной этиологии (табл. 1).

Определение чувствительности выделенных возбудителей проводилось к 12 АМП, наиболее часто используемым для АБТ перитонитов. Обобщенные данные также свидетельствуют о более высоком профиле антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов возбудителей по сравнению с внебольничными (табл. 2). Продукция БЛРС была выявлена у 21% внебольничных и 59% нозокомиальных штаммов, причем первое является достаточно неожиданным и неприятным сюрпризом.

Таким образом, в настоящее время в России единственной группой АМП, к которым отсутствует резистентность энтеробактерий – возбудителей осложненных ИАИ, являются карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем). Относительно высокой *in vitro* активностью в отношении внутрибольничных штаммов обладал также цефоперазон/сульбактам, при этом необходимо учитывать, что для интерпретации результатов определения чувствительности использовались критерии для цефоперазона, ввиду отсутствия современных критериев интерпретации для комбинированного препарата [11].

Принимая во внимание вышеуказанные данные, с учетом потенциально высокой летальности при неадекватной стартовой терапии осложненных ИАИ, можно сформулировать нижеследующие рекомендации по эмпирическому выбору стартовой АБТ перитонитов.

Таблица 2. Чувствительность к АМП энтеробактерий – возбудителей перитонитов

Антимикробные препараты	Количество чувствительных внебольничных штаммов, %	Количество чувствительных нозокомиальных штаммов, %
Амикацин	94	79
Ампициллин	0	10
Амоксициллин/клавуланат	87	32
Гентамицин	76	49
Имипенем	100	100
Ко-тримоксазол	70	53
Меропенем	100	99
Пиперациллин/тазобактам	85	81
Цефотаксим	81	44
Цефоперазон/сульбактам	93	86
Ципрофлоксацин	75	55
Эртапенем	100	99

1. При перитонитах внебольничной этиологии в качестве препарата выбора следует рассматривать эртапенем, а в качестве альтернативы – ингибиторозащищенные бета-лактамы. При наличии благоприятной локальной ситуации с антибиотикорезистентностью в качестве альтернативных препаратов также могут быть рекомендованы комбинации фторхинолонов с метронидазолом или монотерапия моксифлоксацином.

2. При нозокомиальных осложненных ИАИ с факторами риска преобладания грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) в этиологической структуре, в качестве препаратов выбора следует рассматривать меропенем и имипенем, а также ингибиторозащищенные антисинегнойные бета-лактамы (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам).

Важно подчеркнуть, что приоритет назначения при внебольничных перитонитах должен оставаться за карбапенемами I класса (эртапенем), не обладающими антисинегнойной активностью, с целью резервирования активности антисинегнойных карбапенемов II класса (имипенем, меропенем) в отношении неферментирующих возбудителей, роль которых в этиологии нозокомиальных перитонитов действительно велика.

Здесь необходимо заметить, что при развитии нозокомиального перитонита настоятельно рекомендуется проведение микробиологического исследования материала из брюшной полости с идентификацией возбудителей и последующим определением их чувствительности к антибиотикам, что позволит вовремя скорректировать режим АБТ в случае выделения резистентных штаммов.

Вопрос о необходимости дополнительного

назначения АМП, активных против энтерококков, остается открытым и не имеет однозначного ответа, что обусловлено отсутствием достоверных данных об этиологической значимости этих микроорганизмов, обладающих низкой инвазивностью, и о влиянии терапии с включением антиэнтерококковых препаратов на летальность пациентов с ИАИ. Так, в сравнительном исследовании эртапенема (карбапенема, не обладающего активностью против энтерококков) и пиперациллина/тазобактама (активного в отношении этих микроорганизмов) при осложненных ИАИ не выявлено достоверных различий в клинической эффективности режимов [12]. Прямое показание к назначению АМП, активных в отношении энтерококков, возникает лишь в случае выделения данного микроорганизма из крови пациентов с абдоминальной формой сепсиса.

Рутинное назначение противогрибковых АМП (флуконазола, амфотерицина В) также не рекомендуется. Показания к их назначению появляются при выделении грибов из стерильных в норме локусов, например из перитонеального экссудата или крови [3].

Заключение

Ключевое значение адекватной эмпирической АБТ для благоприятного исхода осложненных ИАИ, наряду с достижением хирургического контроля над первичным очагом инфекций, сегодня не вызывает сомнений. В то же время, возрастающая проблема резистентности патогенов к АМП диктует необходимость пересмотра классических схем АБТ с широким использованием комбинаций аминопенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов с метронидазолом. Высокий уровень устойчивости

аэробных грамотрицательных микроорганизмов, являющихся основными возбудителями осложненных ИАИ, к данным классам АМП, является закономерным следствием селективного давления этих антибиотиков при широчайшем их использовании для терапии различных инфекций в недавнем прошлом и настоящем.

В ряде исследований последнего времени проводилась оценка не только эффективности терапии инфекций с использованием различных режимов АМП, но и оценка т.н. «параллельного ущерба», сопровождающего АБТ. Концепция параллельного ущерба (англ. *collateral damage*) подразумевает побочный экологический эффект АМП, сутью которого являются селекция полирезистентных штаммов микроорганизмов, а также вызванные ими колонизация или инфекционный процесс. К сожалению, для цефалоспоринов и фторхинолонов была продемонстрирована прямая зависимость между фактом их применения и ростом антибио-

тикорезистентности даже к другим классам АМП. Показано, что цефалоспорины являются мощными индукторами продукции БЛРС грамотрицательными возбудителями, напротив, при использовании карбапенемов и комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, рост резистентности как к самим АМП, так и к другим антибиотикам наблюдается гораздо реже [13].

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости знаний о локальной эпидемиологии резистентности возбудителей тяжелых жизнеугрожающих инфекций, к коим, несомненно, относятся и осложненные ИАИ. В сложившейся ситуации нам представляется очень важным тесное взаимодействие хирургов с больничными эпидемиологами и клиническими фармакологами, а также необходимость постоянного микробиологического мониторинга устойчивости патогенов с помощью локальной микробиологической лаборатории.

Литература

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. и др. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации. *Анналы хирургии* 1999; 6:14–8.
2. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. М: Гэотар-Мед, 2002. 240 с.
3. Mazuski J.E., Solomkin J.S. Intra-abdominal infections. *Surg Clin N Am* 2009; 89:421-37.
4. 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; 126-138.
5. Зузова А.П., Стецюк О.У., Середкина М.А., и др. Этиология осложненных интраабдоминальных инфекций. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2001; 3(Приложение 1):16.
6. Walker A.P., Krepel C.J., Gohr C.M., et al. Microflora of abdominal sepsis: locus of infection. *J Clin Microbiol* 1994; 32:557-8.
7. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37:997-1005.
8. Chow J.W., Satishchandran V., Snyder T.A., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patient with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART). *Surg Infect* 2005; 6:439-48.
9. Paterson D.L., Rossi F., Baquero F., et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patient with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:965-73.
10. Guembe M., Cercenado E., Alcalá L., et al. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21:166-73.
11. Научный отчет о результатах многоцентрового исследования этиологии и антибиотикорезистентности энтеробактерий – возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2010.
12. Solomkin J.S., Yellin A.E., Rotstein O.D., et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *An Surg* 2003; 237:235-45.
13. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба». *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2010; 12:284-94.