В.С. Гороховский, Н.А. Невская, О.А. Турова, С.В. Дьяченко, И.А. Черкашина

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ ПАНРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел./факс 8-(4212)-30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

В статье представлена оценка эффективности различных комбинаций антимикробной терапии при лечении тяжелой гнойно-септической патологии. Для этого в исследование были включены 107 больных, находящихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного хирургического стационара. Критерием включения была тяжелая гнойно-септическая патология и тяжесть по шкале APACHE II более 25 баллов. В зависимости от вида комбинированной антимикробной терапии все больные были разделены на 4 группы. Наименьшую эффективность в плане снижения летальности в отделении реанимации показала комбинация меропенема и ванкомицина. Самые низкие показатели летальности отмечены при использовании комбинации продленной инфузии меропенема в сочетании с введением цефоперазона/сульбактама.

Ключевые слова: гнойно-септические заболевания, полирезистентные штаммы, антимикробные препараты.

V.S. Gorokhovskii, N.A. Nevskaya, O.A. Turova, S.V. Dyachenko, I.A. Cherkashina

THE FIRST EXPERIENCE OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PURULENT-SEPTIC DISEASES CAUSED BY PAN-RESISTANT STRAINS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

This article presents an assessment of the effectiveness of various combinations of antimicrobial therapy in the treatment of severe purulent-septic pathology. The study included 107 patients who were treated in the intensive care unit of a multidisciplinary surgical hospital. The criterion of inclusions were purulent-septic pathology and severity on the APACHE II scale of more than 25 points. Depending on the type of combination of antimicrobial therapy, all patients were divided into 4 groups. The combination of meropenem and vancomycin showed the lowest efficacy in reducing mortality in the intensive care unit. The lowest mortality rates were observed when using a combination of prolonged meropenem infusion in combination with the administration of cefoperazone / sulbactam.

Key words: purulent-septic diseases, multi-resistant strains, antimicrobial drugs.

Одной из важнейших проблем системы здравоохранения России в целом, и Хабаровского края, в частности, является проблема лечения пациентов с заболеваниями вызванными микроорганизмами, имеющих лекарственную устойчивость к антимикробным препаратам (АМП). Важность данной проблемы определяется тем, что резистентность к антимикробным препаратам затрагивает многие аспекты. Распространение резистентных микроорганизмов в стационарах приводит к увеличению сроков госпитализации, затрат на лечение и повышению летальности, особенно при оказании специализированных и высокотехнологичных видов медицинской помощи пациентам [1]. Ретроспективные исследования показывают, что летальность от данных инфекций может достигать 52-56 % [7].

Одним из негативных трендов, которые в последние годы прослеживаются в Российской Федерации это регистрация и увеличение удельного веса инфекций, вызванных панрезистентными штаммами бактерий семейства Enterobacteriaceae, в частности Klebsiella pneumonia, которые обладают тотальной резистентностью к АМП и дезинфицирующим средствам [2]. Устойчивость к АМП у Klebsiella pneumonia связана как с продукцией карбапенемаз, что приводит к неэффективности всей группы бета-лактамов АМП

в том числе и карбапенемов, а также всех других групп АМП резерва (аминогликозидов, полимиксинов и тетрациклина), так как почти все карбапенемазопродуцирующие Enterobacteriaceae имеют фенотип множественной лекарственной устойчивости [3, 4, 6].

Нарастающая антибиотикорезистентность микроорганизмов привела к появлению большого разнообразия подходов к антимикробной терапии, включая комбинацию препаратов, дозировок, курсовой длительности. Сложившаяся на сегодняшний день концепция антимикробного управления рассматривает начало эмпирической антимикробной терапии в течение одного часа от поступления больного и использование той комбинации АМП, которая будет эффективна в отношении предполагаемого спектра возбудителей [3, 8, 9]. В то же время, режимы и подходы к антимикробной терапии инфекций, вызванных панрезистентными штаммами в настоящее время не отработаны, а различные схемы антимикробной терапии, которые в настоящее время используются для лечения данной категории пациентов, требуют оценки эффективности [3].

Цель исследования – изучить эффективность различных схем антимикробных препаратов при лечении пациентов с гнойно-септическими заболеваниями вызванными полирезистентными штаммами микроорганизмов.

Материалы и методы

В исследование были включены 165 больных, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации (РАО) многопрофильного хирургического стационара в 2015–2019 гг. Критерием включения была тяжелая гнойно-септическая патология и тяжесть по шкале APACHE II более 25 баллов, что коррелирует с наличием органических расстройств и повышением летальности более 50 % [5]. Высокий показатель по шкале APACHE II также может рассматриваться и как прогностический фактор наличия полирезистентной микрофлоры [9].

Идентификацию бактерий проводили согласно нормативным документам, регламентирующим работу бактериологических лабораторий. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам осуществлялось диско-диффузионным методом, интерпретация показателей чувствительности осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (утверждены на XVI международном конгрессе по антимикробной химиотерапии МАКМАХ/ESCMID, 21-23 мая 2014, Москва).

В зависимости от схем антимикробной терапии пациенты были разделены на 4 группы. Распределение их по группам осуществлялось с помощью генератора случайных цифр. В дальнейшем из групп были исключены пациенты, не выделившие панрезистентную микрофлору.

Структура панрезистентной микрофлоры показала доминирующее влияние семейства Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumonia* (n=91) 85,04 %, *klebsiella oxytoca* (n=9) 8,41 %, *Escherichia coli* (n=5) 4,67 %) над *Pseudomonas aeruginosa* (n=2) 1,86 %.

В первую группу (n=21) вошли больные, получающие традиционную схему: меропенем 1 грамм каждые 8 часов в сочетании с ванкомицином 1 грамм каждые 12 часов (Мер+Ванко), она была определена в качестве контрольной как наиболее часто рекомендуемая в национальных руководствах. Вторую группу (n=26) составили больные, получающие по 2 грамма меропенема в виде продленных инфузий 3 раза в сутки в сочетании с моксифлоксацином 0,4 грамма 1 раз в сутки и амикацином 0,5 грамма 2 раза в сутки (Мер+Мокс+Ам). Третья группа пациентов (n=32) получала меропенем по 2 грамма в виде продленных инфузий 3 раза в сутки в сочетании с цефоперазоном/сульбактамом по 2 грамма 2 раза в сутки (Мер+Цеф/Суль). Пациенты четвертой группы (n=28) получали комбинацию цефоперазона/сульбактама по 4 грамма 2 раза в сутки, амикацина 0,5 грамма 2 раза в сутки и моксифлоксацина 0,4 грамма 1 раз в сутки (Цеф/Суль + Амик+ Мокс). Коррекция режимов дозирования АМП у пациентов осуществлялось по клиренсу креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта и Голта, 1976 г. Длительность антимикробной терапии была сопоставима во всех группах и составила от 4 до 21 суток.

В качестве показателя эффективности антимикробной терапии были взяты жесткие конечные точки исследования – реанимационная летальность.

Статистическая обработка результатов выполнялась посредством методов описательной статистики с использованием программ «MS Office EXCEL 2003» и метода χ^2 , уровень значимости различий принят как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели летальности в различных группах представлены в таблице.

Комбинация меропенема и ванкомицина направлена на максимально широкий охват возбудителей тяжелой гнойно-септической инфекции, включая как грамм-отрицательную флору, так и метициллин-резистентные штаммы стафилококков. Но в группе больных, получавших комбинацию меропенема и ванкомицина зарегистрирована самая высокая летальность, связанная с низким удельным весом MRSA и MRSE в стационаре.

Комбинация антибактериальных препаратов в группах 2, 3, 4 преследовала цель не расширение спектра, а усиление активности против вероятной

полирезистентной грамм-отрицательной флоры и грамм-положительной микрофлоры. Добавление моксифлоксацина и амикацина к карапенему или ингибиторзащищенному цефалоспоринолу усиливает активность в отношении *Klebsiella pneumonia*. В группах, где использована комбинация длительной инфузии меропенема в комбинации с моксифлоксацином и амикацином (группа 2) и комбинация цефоперазона/сульбактама, амикацина и моксифлоксацина (группа 4) отмечено снижение летальности по сравнению с контрольной группой с 76,2 % до 53,8 % и 60,7 % соответственно, однако данные изменения носили недостоверный характер ($p > 0,05$).

Таблица

Летальность в РАО при использовании различных схем АМП, %

Летальный исход в РАО	1-я группа (контрольная группа) (Мер+Ванко) (n=21)		2-я группа (Мер +Мокс + Ам) (n=26)		3-я группа (Мер + Цеф/Суль) (n=32)		4-я группа (Цеф/Суль + Амик + Мокс) (n=28)	
	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m
	16	76,2±9,3	14	53,8±9,8**	13	40,6±8,7*	17	60,7±9,2**

Примечание. * $p < 0,05$ – при сравнении с контрольной группой; ** $p > 0,05$ – при сравнении с контрольной группой.

В группе больных, где была использована продленная инфузия меропенема в комбинации с цефо-

перазоном/сульбактамом, летальность в сравнении с контрольной группой снизилась с 76,2 % до 40,6 %.

Снижение летальности носило достоверный характер (корригированное отношение шансов – 0,23 95 % ДИ 0,06 – 0,73, $p < 0,05$). Эффективность данной схемы объясняется длительной концентрацией в крови меропенема, превышающей минимально-ингибирующую. Добавление сульбактама повышает устойчивость меропенема к бета-лактамазам.

Литература

1. Галкин Д.В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 133-152.
2. Дьяченко С.В., Адаев А.М., Журавлев Я.А. и др. Динамика резистентности микроорганизмов, выделенных из раневого отделяемого к антимикробным препаратам // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – 77 с.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. – 4-е издание, доп и перер. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 407 с.
4. Шайдуллина Э.Р., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacterales в России: результаты эпидемиологического исследования 2014–2016 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 362-369.

Literature

1. Galkin D.V. A 20-year history of carbapenems: current microbiological and clinical aspects: modern microbiological and clinical aspects // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2007. – Vol. 9. – № 2. – P. 133-152.
2. Dyachenko S.V., Adaev A.M., Zhuravlev A.Ya., et al. Dynamics of resistance to antibiotics of microorganisms isolated from the wound discharge // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 81. – 77 p.
3. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment / ed. by Academician of the RAS B.R. Gelfand. – 4-th edition, updated and revised. – M.: ООО «Medical Information Agency», 2017. – 407 p.
4. Shaidullina E.R., Eidelstein M.V., Sclenovaya E.Yu., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial carbapenemase-producing strains of Enterobacterales in Russia: results of epidemiologic research of 2014–2016 // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 362-369.

Координаты для связи с авторами: *Гороховский Вадим Семенович* – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ДВГМУ, тел. +7-924-101-52-46, e-mail: vadsgor@yandex.ru; *Невская Нина Александровна* – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ДВГМУ, тел. +7-924-214-94-37, e-mail: newskayan@yandex.ru; *Турова Ольга Алексеевна* – ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ДВГМУ, тел. +7-914-778-73-06, e-mail: olya-silantieva56@yandex.ru; *Дьяченко Сергей Владимирович* – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии и фармакологии ДВГМУ, тел. +7-914-373-33-23, e-mail: stenotrophomonas@yandex.ru; *Черкашина Ирина Руслановна* – ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ДВГМУ, тел. +7-924-117-18-94, e-mail: irinka_kartinka9@mail.ru.

Наиболее эффективной эмпирической комбинацией АМП при развитии гнойно-септической патологии, вызванной полирезистентными микроорганизмами, является продленная инфузия 2 грамм меропенема три раза в сутки в сочетании с введением 2 грамм цефазолина/сульбактама два раза в сутки.

5. Knaus W.A., et al. APACHE II: a severity of disease classification system // Crit.Care Med. – 1985. – № 13 (10). – P. 818-829.
6. Lagacé-Wiens P., Walkty A., Karlowsky J.A. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections // Core Evid. – 2014. – № 9. – P. 13-25.
7. Magira E.E., Islam S., Niederman M.S. Multi-drug resistant organism infections in a medical ICU: Association to clinical features and impact upon outcome // Med Intensiva. – 2018. – № 42 (4). – P. 225-234.
8. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes // Int. J. Appl. Basic. Res. – 2017. – № 7 (1). – P. 32-39.
9. Vardakas K.Z., Rafailidis P.I., Konstantelias A.A., Falagas M.E. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? // J. Infect. – 2013. – № 66 (5). – P. 401-414.

5. Knaus W.A., et al. APACHE II: a severity of disease classification system // Crit.Care Med. – 1985. – № 13 (10). – P. 818-829.
6. Lagacé-Wiens P., Walkty A., Karlowsky J.A. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections // Core Evid. – 2014. – № 9. – P. 13-25.
7. Magira E.E., Islam S., Niederman M.S. Multi-drug resistant organism infections in a medical ICU: Association to clinical features and impact upon outcome // Med Intensiva. – 2018. – № 42 (4). – P. 225-234.
8. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes // Int. J. Appl. Basic. Res. – 2017. – № 7 (1). – P. 32-39.
9. Vardakas K.Z., Rafailidis P.I., Konstantelias A.A., Falagas M.E. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? // J. Infect. – 2013. – № 66 (5). – P. 401-414.