

## РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛОВ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ С УЧЕТОМ АНАЛИЗА МИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Руина О.В.<sup>1,2</sup>, Фурман М.Г.<sup>1</sup>, Бельский В.А.<sup>1</sup>, Тотмина Т.Б.<sup>1</sup>, Коньшклина Т.М.<sup>2</sup>, Саперкин Н.В.<sup>2</sup>, Жукова О.В.<sup>2</sup>, Шпрыкова О.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Н. Новгород, e-mail: olga-ru1@inbox.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Н. Новгород;

<sup>3</sup>ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница № 2», Н. Новгород

Разработаны подходы к антибиотикотерапии в отделении реанимации стационара высоких медицинских технологий, имеющего в своем составе хирургические, онкологические, терапевтические, гинекологические, урологические койки. Показано, что спектр и резистентность микроорганизмов, выявленных в отделении реанимации, отличаются от общебольничной картины. Выявлены более высокий уровень устойчивости как грамположительной, так и грамотрицательной флоры, более частое по сравнению с остальным стационаром выделение полирезистентных, крайне сложных для терапии штаммов *Acinetobacter baumannii*. В отделении реанимации достоверно чаще, чем в среднем по стационару, регистрировались метициллинрезистентные штаммы стафилококков и устойчивые к цефалоспорином грамотрицательные микроорганизмы. Выявленные особенности требуют разработки дифференцированных алгоритмов стартовой антибиотикотерапии для отделения реанимации с участием врача – клинического фармаколога. Не могут быть рекомендованы к рутинному использованию цефалоспорины II и III поколений, фторхинолоны, пенициллины, которые с успехом применяются в ряде других отделений клиники. Использование в реанимационном отделении антибактериальных препаратов резерва (карбапенемов в комбинации с ванкомицином, тигециклина, полимиксина, фосфомидина), часто в составе комбинированных схем, может быть оправдано в связи с высоким уровнем антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, реанимационное отделение, стартовая антибиотикотерапия.

## DEVELOPMENT OF ANTIBIOTICOTHERAPY PROTOCOLS IN THE RESCUE UNIT TAKING INTO ACCOUNT ANALYSIS OF MICROBIAL RESISTANCE

Ruina O.V.<sup>1,2</sup>, Furman M.G.<sup>1</sup>, Belsky V.A.<sup>1</sup>, Totmina T.B.<sup>1</sup>, Konyshkina T.M.<sup>2</sup>, Saperkin N.V.<sup>2</sup>, Zhukova O.V.<sup>2</sup>, Shpryukova O.N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> FBUZ «Privolzhsky District Medical Center» FMBA of Russia, N. Novgorod, e-mail: olga-ru1@inbox.ru;

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, N. Novgorod;

<sup>3</sup> GBUZ NO «Clinical Infectious Hospital No. 2», N. Novgorod

Approaches to antibiotic therapy have been developed in the intensive care unit of a hospital of high medical technologies, which includes surgical, oncological, therapeutic, gynecological, urological beds. It is shown that the spectrum and resistance of microorganisms identified in the intensive care unit differs from the general hospital picture. A higher level of resistance of both gram-positive and gram-negative flora was revealed, as well as more frequent isolation of multidrug-resistant, extremely difficult to treat, strains of *Acinetobacter baumannii* compared to the rest of the hospital. In the intensive care unit, methicillin-resistant strains of staphylococci and gram-negative microorganisms resistant to cephalosporins were recorded significantly more often than on average in the hospital. The identified features require the development of differentiated algorithms for starting antibiotic therapy for the intensive care unit with the participation of a doctor - clinical pharmacologist. Cefalosporins of II and III generations, fluoroquinolones, penicillins, which are successfully used in a number of other departments of the clinic, cannot be recommended for routine use. The use of reserve antibacterial drugs (carbapenems in combination with vancomycin, tigecycline, polymyxin, fosfomycin), often as part of combined schemes, in the intensive care unit may be justified due to the high level of antibiotic resistance.

Keywords: antibiotic resistance, intensive care unit, starting antibiotic therapy

Антибиотикорезистентность – неизбежное биологическое явление, связанное с высокими способностями микроорганизмов к адаптации. Механизмы развития антибиотикорезистентности зависят от вида микроба и от химической структуры

антибиотика [1]. Устойчивые к терапии возбудители представляют опасность не только для пациента, но и для всего стационара и общества в целом, это явление носит название «концепция параллельного ущерба» [2, 3]. Актуальность проблемы устойчивости микробных патогенов к антибактериальным препаратам отмечена на правительственном уровне [4].

На сегодняшний день бесспорным считается тот факт, что планирование применения антимикробных препаратов должно осуществляться с учетом не только глобальных, общемировых тенденций, но и локальной картины микробной резистентности в условиях города, стационара, отделения, чему посвящено немало исследовательских работ [5–7]. Факторы риска полирезистентных возбудителей общеизвестны: на сегодняшний день доказано, что свою лепту вносят хирургическое вмешательство, пребывание в домах длительного ухода, в реанимации, использование аппарата ИВЛ, катетеров, инвазивных устройств, парентеральное питание, предшествующая госпитализация, прием антибиотиков в период, предшествующий заболеванию, посещение отделения амбулаторного гемодиализа; в ряде случаев отмечаются случаи устойчивости внебольничной флоры [8, 9]. Отдельный вклад вносят тяжелые сопутствующие хронические заболевания. В первую очередь это сахарный диабет, который влечет не только применение большого количества лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных (следствием чего являются связанные с этим лекарственные взаимодействия), но и более частое обращение за медицинской помощью, иммунодефицит, риск инфекционно-гнойных заболеваний, хронической почечной недостаточности [10, 11]. В урологии отягощающими факторами являются хроническая мочевиная инфекция, затруднение пассажа мочи, наличие стом и катетеров [12, 13].

Факторы риска полирезистентной флоры в большом количестве представлены в отделении реанимации. Оптимизировать стартовую антибиотикотерапию можно, имея на руках данные локального микробиологического мониторинга – не только по стационару в целом, но и конкретно по реанимационному отделению. На основе полученных данных возможна разработка локальных протоколов антибиотикотерапии при непосредственном участии врача – клинического фармаколога.

Целями настоящего исследования явились изучение микробиологического профиля отделения реанимации, сравнение с общей картиной по больнице, разработка рекомендаций по стартовой антибиотикотерапии реанимационных пациентов.

**Материал и методы исследования.** Проведен микробиологический мониторинг на базе многопрофильного стационара плановой высокотехнологичной медицинской помощи. Отдельное внимание уделено отделению реанимации. Выявлены преобладающая флора, уровень ее резистентности, проведено сравнение с общепольничными данными. Стационар

на 200 коек включает в себя хирургические, урологические, гинекологическое и терапевтические отделения, а также реанимационное отделение. Проанализированы данные микробной устойчивости патогенов, выделенных из биосубстратов пациентов, за 2018 г. Всего исследовано 885 образцов биоматериала, из них более половины (493 образца) оказались отрицательными, 392 – положительными. В дальнейшем проводился анализ только положительных образцов биоматериала. Исследовались моча, кровь, раневое отделяемое, мокрота, трахеальный аспират, материал бронхо-альвеолярного лаважа, посев со слизистой носа, ротоглотки, половых органов, транссудаты и экссудаты, отделяемое дренажей, ликвор. 182 посева (46%) из числа положительных микробиологических исследований приходились на отделение реанимации.

По нозологической характеристике пациентов определено, что в онкологическом хирургическом отделении около трети пациентов составляли больные с опухолями кишечника, 25% – с опухолями печени, около 20% – с опухолями поджелудочной железы, реже встречались опухоли желудка, пищевода. В отделении трансплантации органов более трети пациентов составили больные с хроническими заболеваниями почек, хронической почечной недостаточностью. Реже встречались пациенты с патологией печени, поджелудочной железы. В отделении рентгенохирургических методов лечения преобладали пациенты с ИБС, нарушениями ритма. В гинекологическое отделение наиболее часто (в 45% случаев) госпитализировались пациентки с опухолями матки. Госпитализации по поводу опухолей яичников, трубно-перитонеального бесплодия, воспалительных заболеваний женских половых органов, эндометриоза, опущения гениталий, внематочной беременности составили по 5–10%. В урологические отделения 2/3 пациентов госпитализировали с онкологическими заболеваниями мочевого пузыря, почек, предстательной железы, примерно 30% составили пациенты с мочекаменной болезнью, гидронефрозом, около 3% пациентов госпитализировались с целью проведения операций на уретре, половом члене, в 4% случаев – с целью орхэктомии.

В терапевтические отделения направлялись пациенты с кардиологической, эндокринной, ревматологической патологией, а также с воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей, хроническим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, анемиями. Таким образом, можно видеть, что нозологический круг пациентов достаточно разнообразен. Все прооперированные пациенты переводились в отделение реанимации в первые сутки после операции, если того требовало их состояние, и при необходимости находились там далее. Терапевтические пациенты госпитализировались в реанимационное отделение лишь при декомпенсации хронического заболевания или при возникновении острого состояния. Пациенты отделения гинекологии и

отделения рентгенохирургических методов лечения переводились в реанимацию реже, чем после обширных онкологических или урологических операций. Трансплантация солидных органов всегда требовала реанимационного пособия.

В качестве материала для микробиологического исследования в данной работе использовались биосубстраты, полученные от пациентов. Идентификацию возбудителей проводили по общепринятой методике. Для статистической обработки материала использовали программу WHONET 5.4, математический комплекс методик программного обеспечения Excel. Оценка значимости различий проводилась по t-критерию Стьюдента, статистически значимыми различия признавались при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате анализа микробиологического исследования биосубстратов, полученных от пациентов, выяснилось, что в стационаре преобладала грамотрицательная флора.

В отделении реанимации определена тенденция к более частому выделению грамотрицательных микроорганизмов (табл. 1), достоверной закономерности не выявлено (t-критерий Стьюдента 3,1,  $p = 0,055$ ), так как грамотрицательная флора достоверно превалирует над грамположительной во всей больнице (t-критерий Стьюдента 31,8,  $p = 0,02$ ).

Таблица 1

Структура выделения микробных патогенов в стационаре и в отделении реанимации, данные за 2018 г.

Структурное подразделение	Доля грамположительных патогенов		Доля грамотрицательных патогенов		Доля грибов рода Candida		Итого	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Отделение реанимации	31	17%	118	65%	33	18	182	100%
Стационар в целом	90	23%	227	58%	75	19	392	100%

t-критерий Стьюдента 31,8,  $p = 0,02$

При подробном анализе микробного профиля в целом по больнице выявлено, что в общей картине преобладают грибы, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* (табл. 2). Те же закономерности выявлены и в отделении реанимации, в последнем статистически чаще встречается *Acinetobacter baumannii*. Преобладание данного микроба в структуре патогенов можно объяснить особенностями функционирования

реанимационного отделения, сниженным иммунным статусом пациентов, большим количеством инвазивных устройств. Отмечена тенденция к увеличению грибов *Candida non-albicans*, имеющих, как правило, устойчивость к рутинной терапии флуконазолом. Доля *Enterococcus faecalis* значимо ниже, чем в целом по стационару. Выявленные различия являются статистически значимыми: t-критерий Стьюдента = 2,52, p=0,032.

Таблица 2

Детальная структура микробных патогенов в стационаре, данные за 2018 г.

Микроорганизм	В стационаре, абсолютное число (процент)	В отделении реанимации, абсолютное число (процент)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	51 (13%)	40 (22%)
<i>Candida albicans</i>	63 (16%)	25 (14%)
<i>Candida glabrata</i>	8 (2%)	7 (4%)
<i>Candida krusei</i>	8 (2%)	7 (4%)
<i>Citrobacter freundii</i>	4 (1%)	2 (1%)
<i>Corynebacterium sp.</i>	4 (1%)	0 (0%)
<i>Enterobacter spp.</i>	12 (3%)	2 (1%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	31 (8%)	2 (1%)
<i>Enterococcus faecium</i>	12 (3%)	5 (3%)
<i>Escherichia coli</i>	51 (13%)	24 (13%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	16 (4%)	16 (9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43 (11%)	11 (6%)
<i>Morganella morganii</i>	4 (1%)	0 (0%)
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (1%)	2 (1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (2%)	15 (8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (3%)	2 (1%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35 (9%)	22 (12%)
Прочие	4 (1%)	0 (0%)
Итого	392 (100%)	182 (100%)

t-критерий Стьюдента = 2,52, p=0,032

При анализе уровня микробной резистентности ведущих патогенов также выявлены определенные различия. Установлено, что уровень устойчивости *Acinetobacter baumannii* к антибактериальным препаратам высок как в целом по больнице, так и в отделении реанимации. Выявлена нечувствительность данного микроорганизма к большинству антибактериальных препаратов: незащищенным цефалоспорином, пенициллинам, фторхинолонам, аминогликозидам. Более 70% выявленных штаммов оказались также нечувствительны к карбапенемам. К тигециклину, доксициклину устойчивы 15% возбудителей в целом по стационару и 22% возбудителей в отделении реанимации, к фосфомицину – 24% и 27% соответственно, более 90% штаммов оказались чувствительны к полимиксину, в 67% *in vitro* независимо от места нахождения пациента оказывался эффективен цефоперазон/сульбактам.

*Klebsiella pneumoniae* – также проблемный для терапии микроб; выявлено, что около 15% данных возбудителей показывают резистентность к карбапенемам (к эртапенему – до 30%), в реанимации доля карбапенем-резистентных клебсиелл составила 24%. К тигециклину оказались чувствительны более 80% выявленных штаммов, к полимиксину – до 98%, к азтреонаму – до 92%. Резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам была выше в отделении реанимации (до 75%, против 58% в среднем по стационару).

Что касается стафилококков, то метициллинрезистентных штаммов в отделении реанимации обнаружилось до 23%, в то время как доля таких штаммов в среднем по стационару составила не более 14%. Интересные закономерности антибиотикорезистентности выявлены у *Escherichia coli* (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что уровень устойчивости *Escherichia coli*, выделенной от пациентов, находящихся в отделении реанимации, выше, чем в среднем по стационару; продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра являются не менее трети штаммов. Большее количество штаммов показывают резистентность к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам. Гентамицин потенциально менее эффективен при назначении в отделении реанимации. Потенциальная активность фосфомицина, карбапенемов, нитрофурантоина высока в обоих случаях. Выявленные закономерности являются статистически достоверными: t-критерий Стьюдента составил 2,52,  $p=0,02$ .

Особняком, кроме отделения реанимации, по тяжести пациентов и уровню потребления антимикробных препаратов, в стационаре стоит отделение трансплантации органов; детальный анализ его микробиологического пейзажа не входил в задачи данного исследования.

Резистентность *Escherichia coli* к антимикробным препаратам в стационаре и в отделении реанимации, данные за 2018 г.

Антибактериальные препараты	Данные по отделению реанимации		Данные по стационару	
	Резистентные штаммы, абс. число	Резистентные штаммы, процент	Резистентные штаммы, абс. число	Резистентные штаммы, процент
Ампициллин	15	44	22	60,9
Цефуроксим	14	50	26	60,1
Цефтриаксон	8	20	9	33,3
Цефепим	2	0	0	10
Гентамицин	6	11,1	6	23,1
Амикацин	5	21,1	11	20
Фосфомицин	10	0	3	3
Карбапенемы	0	0	0	0
Ципрофлоксацин	8	18,2	10	34,6
Нитрофурантоин	0	0	0	0

t-критерий Стьюдента 2,52, p=0,02

Таким образом, эмпирическое назначение антибиотиков в реанимации должно иметь свои особенности. Нельзя рекомендовать пенициллины и цефалоспорины II–III поколения как стартовый антимикробный препарат из-за высокого риска клинической и микробиологической неудачи, в то время как в большинстве отделений больницы эти препараты могут рекомендоваться к рутинному применению. К назначению фторхинолонов в условиях реанимации стоит подходить взвешенно, по возможности ограничить их введение. Эффективным в реанимационном отделении может стать назначение карбапенемов, в ряде случаев в комбинации с анти-MRSA-препаратами, в первую очередь с ванкомицином. С целью снижения риска селекции резистентной флоры и сохранения экологии отделения в качестве стартовой терапии можно выбрать эртапенем, не оказывающий ингибирующего действия на рост синегнойной палочки. Получив данные о высокой эффективности тигециклина, фосфомицина и полимиксина в большинстве случаев, следует включить их в локальные протоколы антибиотикотерапии реанимационного

отделения. Однако, учитывая потенциальный спектр побочных эффектов данных препаратов, назначение их оптимально проводить с участием врача – клинического фармаколога.

**Выводы.** По данным локального микробиологического мониторинга отделение реанимации характеризуется более агрессивным микробным пейзажем. Как грамотрицательные, так и грамположительные штаммы обладают высоким уровнем устойчивости, требующим дифференцированного подхода к терапии. Не рекомендуется рутинное использование цефалоспоринов, фторхинолонов. В перспективе необходима разработка индивидуализированных протоколов антимикробной терапии с участием врача – клинического фармаколога.

### Список литературы

1. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с.
2. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд.; перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство. 2017. 400 с.
3. Гельфанд Б.Р., Яковлева С.В. Савельева В.С. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации. М: Компания «БОРГЕС», 2012. 92 с.
4. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/> (дата обращения: 23.07.2020).
5. Руина О.В., Жукова О.В., Хазов М.В., Борисов В.И., Мельниченко О.В., Новикова Р.А., Гнучина Д.С., Хорошавина Е.С. Взаимосвязь потребления антибиотиков и локальной микробиоты // Современные проблемы науки и образования. 2020. №1.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29488> (дата обращения: 23.07.2020).
6. Бабаев С.Ю. Руина О.В., Митрофанова Н.Н., Строганов А.Б. Сравнительный мониторинг антибиотикорезистентности микрофлоры многопрофильных стационаров в городах Пенза и Нижний Новгород // Медицинский альманах. 2016. № 3(43). С. 67-70.
7. Витик А. А., Суханова Н. В., Пыленко Л. Н. Этиология и антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций в гнойно-септическом отделении анестезиологии и реанимации. // Университетская медицина Урала 2017. №2. С. 40-44.

8. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М., 2017. 132 с.
9. Руина О.В., Васильева Н.П., Сухачева Н.Н., Конышкина Т.М., Саперкин Н.Н., Чуева Т.О., Мельниченко О.В., Бязрова А.В., Храмов Д.В., Токарева А.С. Микробиологический мониторинг в многопрофильном стационаре и пути оптимизации затрат на антибактериальные препараты // Медицинский альманах. 2013. № 5(29). С. 187–190.
10. Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Ловцова Л.В., Столярова В.В., Борисова К.А., Жуков И.А. Гипогликемия и гипергликемия: потенциальные риски полипрагмазии при сахарном диабете 2-го типа в госпитальных условиях// Медицинский совет. 2018. № 4. С. 112-115.
11. Руина О.В., Хазов М.В., Борисов В.И., Конышкина Т.М., Жукова О.В., Зайцева Е.И., Дудукина Ю.А., Козлова Е.А. Взаимосвязь структуры назначаемых препаратов с коморбидностью у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на госпитальном этапе // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28515> (дата обращения: 23.07.2020).
12. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. Guidelines on Urinary and Male Genital Tract Infections European Association of Urology. 2011. 115 p.
13. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов – 2015 г.» // Терапевтический архив. 2016. № 4 (88). С. 100–104.