

можно объяснить более поздними миграциями. Предположительно, отбор происходил по признакам приспособления к конкретным природно-климатическим условиям [3].

В большинстве развитых стран в настоящее время этническая принадлежность (раса) определяется по самоопределению индивида. В США, например, определение проводят в соответствии с инструкциями, сформулированными государственными учреждениями (US Office of Management and Budget), отвечающими за стандартизацию статистической отчетности (<http://www.hss.state.ak.us/djj/jomis/glossary.htm/>)

Попытки практического использования этнических признаков вызвали волну острых дебатов, посвященных проблеме первичности биологического и социального в понятии «этническая принадлежность». В отличие от биологических категорий, например, пола, категории расы и этнической принадлежности, включающие в себя кроме биологической также и географическую и культурную составляющие являются нестабильными. Эта пробле-

ма не может считаться решенной до настоящего времени [19].

Литература

1. Синельникова Е.В. Индивидуальные особенности детей регионов Крайнего севера и клинико-физиологические основы формирования нормативов их развития : дис. д-ра мед наук. Защищена 14.06.05 г., утв. 03.03.06 / Е.В. Синельникова. СПб-ГПМА. – СПб., 2005. – 309 С.
2. Фогель Ф. Генетика человека: пер. с англ. / Ф. Фогель, А. Мотульски. – М.: Мир, 1990. – Т. 3. – 368 с.
3. Яблоков А.В. Эволюционное учение: учебн. для биол. спец. вузов / А.В. Яблоков, А.Г. Юсуфов. – М.: Высшая школа, 1989. – 335 с.
4. Янковский Н.К. Наша история, записанная в ДНК / Н.К. Янковский, С.А. Боринская. // Природа. – 2001. – N 6. – С. 26 – 32.
5. African populations and the evolution of human mitochondrial DNA / L. Vigilant [et al.] // Science. – 1991. – 253(5027):1503–1507.
6. Cann R.L. Mitochondrial DNA and human evolution / R.L. Cann, M. Stoneking, A.C. Wilson // Nature. – 1987. – V. 325. – P. 31–36.
7. Cavalli-Sforza L.L. Genes, Peoples and Languages / L.L. Cavalli-Sforza. – N.Y., 2000. – 227 p.
8. Drift, admixture and selection in human evolution: a study with DNA polymorphisms / Bowcock A.M. [et al.] // Proc. Natl Acad Sci USA. – 1991. – 88:839–843.
9. Genetic structure of human populations / N.A. Rosenberg [et al.] // Science. – 2002. – 298:2381–2385.

10. Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes / J.C. Stephens [et al.] // Science. – 2001. – 293:489–493.

11. How many SNPs does a genome-wide haplotype map require? / R. Judson [et al.] // Pharmacogenomics. – 2002. – 3:379–391.

12. Lahr M.M., Foley R.A. // Yearbook of Physical Anthropology. – 1998. – V. 41. – P. 137–176.

13. Mitochondrial DNA sequence diversity in Russians / V. Orekhov [et al.] // FEBS Lett 445 (1999), pp. 197–201.

14. Molecular analysis of Neanderthal DNA from the northern Caucasus / V. Ovchinnikov [et al.] // Nature. – 2000. – vol. 404, March 30. pp. 490–493.

15. Sankar P. Genetics: toward a new vocabulary of human genetic variation / P. Sankar, M.K. Cho // Science. – 2002. – 298:1337–1338.

16. Genetic evidence for a higher female migration rate in humans / M.T. Seielstad, E. Minch, L.L. Cavalli-Sforza. // Nat. Genet. – 1998. – V. 20. – P. 278–280.

17. Stoneking M. Women on the move / M. Stoneking // Nat. Genet. – 1998. – V. 20. – P. 219–220.

18. Tang A.J. [et al.] // NEJM. – Volume 348:1170–1175. – MARCH 20. – 2003. – N 12

19. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice / E.G. Burchard [et al.].

20. The phylogeography of Y chromosome binary haplotypes and the origins of modern human populations. / P.A. Underhill [et al.] // Ann Hum Genet. – 2001. – 65:43–62.

21. Tracing European founder lineages in the Near Eastern mtDNA pool / M. Richards [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – V. 67. – P. 1251–1276.

А.Ф. Потапов, А.С. Матвеев

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ (обзор литературы)

УДК 616.381-089.168.1-06-022

Ключевые слова: нозокомиальная интраабдоминальная инфекция, антимикробная резистентность, антибиотикотерапия
Keywords: nosocomium intraabdominal infection, antimicrobial resistance, antibiotics therapy.

Под нозокомиальной инфекцией (НИ) (от лат. «nosocomium» - больница, от греч. «nosokomeo» - ухаживать за больным), внутрибольничной или госпитальной инфекцией понимают любое, клинически определяемое инфекционное заболевание, которое развивается у больного через 48 часов и более после госпитализации и/или хирургического вмешательства, а также любое инфекционное заболевание, развивающееся у сотрудника больницы вследствие его работы в данном учреждении [2].

Развитие НИ в отделении хирургического профиля является одним из наиболее серьезных осложнений лечебного процесса. По данным Vincent et al. [37], Европейское исследование по изучению распространеннос-

ти инфекций в интенсивной терапии (European Prevalence of Infection in Intensive Care study - EPIC) показало, что развитие инфекционных осложнений в 20,6% случаев обусловлено именно госпитальными факторами, оно требует изменения лечебной тактики и существенных дополнительных материальных затрат. Эта проблема еще более остра и актуальна для отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где НИ является основной причиной летальных исходов у 35-50% больных с хирургической патологией [3, 6]. Неблагоприятная ситуация с НИ в ОРИТ, по мнению авторитетных отечественных ученых И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова [10], обусловлена прежде всего снижением уровня антиинфекционной защиты организма при критических состояниях и сопутствующей патологией больного, а также чрезмерной инвазивностью современных методов интенсивной терапии. Вместе с тем эти же авторы

указывают и причины организационного характера, такие как дефицит площадей отечественных отделений реанимации, низкая обеспеченность расходным материалом и предметами ухода, недостаточная специальная подготовка персонала и дефекты лечения.

Крайне сложной и важной проблемой хирургических клиник остается лечение острых воспалительно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и их осложнений [7, 12]. Совершенствование хирургической тактики, использование большого арсенала новых эффективных антибактериальных средств, внедрение разнообразных способов детоксикации и иммуннокоррекции организма не привели к кардинальному улучшению результатов лечения этой категории больных. По мнению С.В. Сидоренко и С.В. Яковлева [8], клинической особенностью интраабдоминальных инфекций является быстрая генерализация

ПОТАПОВ Александр Филиппович – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ ЯГУ;
МАТВЕЕВ Афанасий Семенович – врач анестезиолог-реаниматолог РБ №2-ЦЭМП, e-mail: alanay-mac71@rambler.ru.

процесса и развитие сепсиса в ответ на действие бактериальных эндо- и экзотоксинов, различных медиаторов воспаления. В настоящее время летальность при распространенном перитоните, по данным большинства авторов, составляет от 20 до 40% [1, 25], а при абдоминальном сепсисе 80% [1, 12, 14].

Хирургическая интраабдоминальная инфекция часто осложняется присоединением нозокомиальной флоры и в этих случаях говорят о развитии нозокомиальной интраабдоминальной инфекции (НИАИ) [1, 20, 22]. Преобладающими причинами абдоминальной инфекции и нозокомиального инфицирования является некроз и перфорация органов брюшной полости. Так, среди основных причин хирургической абдоминальной инфекции: перфорация желудка и двенадцатиперстной кишки составляет около 30%, деструктивный аппендицит – более 22, поражения толстой кишки – 21, тонкой кишки – 13% [10].

НИ имеет полимикробную этиологию с участием широкого спектра грамотрицательных и грамположительных аэробов и анаэробов. При этом этиологическая структура НИ зависит от очага локализации инфекционного процесса и спектра внутрибольничных возбудителей, преобладающих в конкретном стационаре и его структурном подразделении.

По данным ЕРИС и Национального исследования нозокомиальной инфекции (National Nosocomial Infection Surveillance - NNIS), преобладающими патогенами в ОПИТ являются коагулазонегативные стафилококки (CoNS), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), энтерококки (*Enterococcus* spp.) и грибки рода *Candida* [7, 37].

В исследовании Е.Б. Гельфанда с соавторами [3] отмечается возрастание резистентности возбудителей, вызывающих НИ в абдоминальной хирургии. При этом в качестве основных возбудителей выступают *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., а также *Ps. aeruginosa* и *Candida* spp. Аналогичные данные были получены во многих работах отечественных и зарубежных исследователей [14, 20, 34, 37].

Наибольшее клиническое значение среди стафилококков имеет *St. aureus* и особенно штаммы MRSA [5, 19]. Выделение *St. aureus* из клинического материала всегда свидетельствует об его этиологической значимости.

Enterococcus spp. представлены более 10 видами и выделены в самостоятельный род из стрептококков в 1984 г. Среди клинических изолятов 80-90% составляют *E. faecalis* и 5-10% - *E. faecium*. НИИ остается одной из основных нозологических форм, при которой выделяются энтерококки. Особенностью энтерококков, затрудняющих оценку их клинической значимости, является частое выделение этих микроорганизмов в ассоциации с другими патогенами. Важные данные о роли энтерококков в интраабдоминальной инфекции получены только в последние годы, когда было показано, что их присутствие повышает число случаев неэффективного лечения и частоту неблагоприятных исходов [5, 17, 29].

Семейство *Enterobacteriaceae* представлено более чем тридцатью родами и несколькими сотнями микроорганизмов, ряд которых играют важную роль в инфекционной патологии человека. Факторы вирулентности выявлены у *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*. При госпитальных инфекциях энтеробактерии занимают лидирующее место. Они вызывают тяжелые раневые, интраабдоминальные инфекции и дыхательных, мочевыводящих путей [24, 28, 34].

Наибольшее клиническое значение из группы аэробных неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов имеют род *Pseudomonas* и род *Acinetobacter*. У *Ps. aeruginosa* выраженная патогенность связана с факторами вирулентности, которые способствуют адгезии, инвазии и цитотоксичности [4, 9, 11, 33]. Вирулентностью *Acinetobacter* spp. являются формирование капсулы, липополисахаридный комплекс клетки, продукция ферментов и присутствие липида А [2, 24, 34].

Грибы рода *Candida* в качестве возбудителей НИ приобретают возрастающее значение и в последние годы занимают 4-е место в структуре микроорганизмов, выделяемых у хирургических больных [6]. Выделение *Candida* из любой биологической среды организма больного служит абсолютным показанием к назначению целенаправленной противогрибковой терапии. Анализ литературы показывает, что в клинической практике наиболее часто применяют Флуконазол и Амфотерицин В, эффективность которых существенно не отличается [7, 23]. При этом можно отметить отсутствие единых стандартов в дозировании препаратов.

Например, рекомендуемая профилактическая доза Флуконазола составляет, по данным ряда авторов [3, 15, 23], до 400 мг/сутки в зависимости от риска развития генерализованной грибковой инфекции, а лечебная - 600-800 мг/сутки. В.С. Савельев и Б.Р. Гельфанд [1] рекомендуют при панкреонекрозе вводить внутривенно флуконазол из расчета 400 мг/сутки в течение 7 дней, затем по 200 мг/сутки перорально, до исчезновения клинико-лабораторных признаков грибковой инфекции. Эти авторы относят интраабдоминальную инфекцию к патологии с высоким риском развития генерализованного кандидоза и считают профилактическое назначение противогрибковых средств обязательным.

Рассматривая проблему НИ, следует напомнить, что одним из направлений эволюции бактерий является их адаптация к меняющимся условиям существования [5, 6]. Это относится как к микроорганизмам, обитающим в нестерильных участках организма человека и составляющим его нормальную микрофлору (*E.coli*, *Klebsiella* spp. и другие), так и к свободно живущим бактериям, редко попадающим во внутреннюю среду человеческого организма (*Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Именно микроорганизмы этих групп с их хорошими приспособительными свойствами и факторами вирулентности в условиях выраженного дефекта систем резистентности микроорганизма способны модифицироваться в госпитальные штаммы, которые вызывают клинически значимый инфекционный процесс, устойчивый к антибактериальной терапии (АБТ) [4, 33, 36].

Большинство отечественных [1, 8, 10] и зарубежных [2, 15, 32, 37] специалистов по хирургической инфекции выделяют два источника нозокомиального инфицирования брюшной полости:

1. Экзогенный: окружающая среда стационара; медицинский персонал стационара; медицинское оборудование, инструментарий и расходный материал (аппараты искусственной вентиляции легких, внутрисосудистые устройства, уретральные катетеры, эндотрахеальные трубки, назогастральные и назоинтестинальные зонды); терапевтические манипуляции (применение антибиотиков, иммуносупрессивная терапия, переливание компонентов и препаратов крови, лучевая терапия); хирургические манипуляции.

2. Эндогенный: тяжесть основного заболевания; наличие сопутствующей патологии; пожилой и старческий воз-

раст, компрометированный иммунный статус.

Таким образом, можно выделить отличительные черты НИИ – это полиэтиологический и полимикробный характер, ассоциация аэробных и анаэробных микроорганизмов, а также сложность клинической оценки результатов микробиологического исследования (установление ведущего возбудителя) [6].

Данные микробиологических исследований играют исключительную роль для рациональной антибактериальной терапии НИИ в хирургии. Микробиологическая диагностика позволяет идентифицировать резистентные бактерии и своевременно оптимизировать режим назначения антибиотиков, выделить возбудители, в частности грибковую инфекцию, на которые антибактериальные препараты вообще не оказывают никакого действия [2, 6, 13, 26, 30].

Обсуждение всей программы интенсивной терапии НИИ не входит в задачу настоящего обзора. Мы остановимся на основных аспектах антимикробной терапии НИИ, которая сопряжена с рядом сложностей.

Во-первых, возбудителями НИИ, особенно у пациентов ОПИТ, являются мультирезистентные «проблемные» микроорганизмы (MRSA, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Ps. aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные палочки, *Bacteroides fragilis*). В ряде случаев приходится наблюдать развитие резистентности в процессе лечения [5, 13].

Во-вторых, тяжесть состояния хирургических больных в ОПИТ не позволяет дожидаться получения результатов микробиологического исследования, включающего идентификацию возбудителя и определение его чувствительности к антибактериальным средствам. Необходимость назначения эмпирического лечения этой категории больных очевидна и не вызывает сомнения [7, 16, 21, 27].

В настоящее время предложены многочисленные схемы и режимы АБТ при хирургической абдоминальной инфекции, в частности осложненной присоединением нозокомальной флоры. Определяющим фактором при выборе антибиотика у больного с подозрением на НИ на эмпирическом этапе лечения является его антимикробная активность к наиболее вероятным возбудителям. При этом обязательно учитывается предшествующее назначение антибиотиков. Режим АБТ в последнем случае должен быть эффективен в отношении *Enterobacteriaceae* spp., *Ps.*

aeruginosa, *Enterococcus* spp. и анаэробов.

Рекомендации большинства отечественных и зарубежных авторов в качестве основных препаратов лечения НИИ совпадают – это карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные цефалоспорины и антианаэробные препараты [1, 3, 7, 14, 16, 24, 31].

Наиболее широким спектром, охватывающим практически все этиологически значимые возбудители госпитальной интраабдоминальной инфекции, несомненно, обладают карбапенемы и защищенные антисегнойные препараты, которые могут назначаться в режиме монотерапии. Идеальными препаратами для монотерапии служат карбапенемы (Имипенем, Меропенем, Эртапенем), цефалоспорины II поколения с антианаэробной активностью (Цефокситин, Цефотетан), ингибиторзащищенные β -лактамы (Ампициллин/сульбактам), Амоксициллин/клавуланат, Пиперациллин/тазобактам, Тикарциллин/клавуланат) и ингибиторзащищенный цефалоспорин (Цефалеперзон/сульбактам) [14, 25, 31, 33].

Предлагаемые схемы комбинированных режимов АБТ следующие: цефалоспорины III-IV поколения + антианаэробный препарат (Метронидазол или Клиндамицин); Ципрофлоксацин + Метронидазол; аминогликозид (Амикацин) + антианаэробный препарат [1]. Клиническая эффективность представленных схем почти одинакова, поэтому определяющими и в выборе схем антибактериального лечения, а также доз препаратов, являются тяжесть состояния больного, функция органов и систем естественной детоксикации организма. При назначении антибиотика больному с НИИ, находящемуся в критическом состоянии в ОПИТ, следует сделать выбор в пользу препарата с меньшей токсичностью и по возможности с узким спектром активности. К сожалению, должны заметить, что нередко в реальной практической ситуации на выбор схемы лечения влияет наличие или отсутствие конкретного препарата в стационаре.

Экономическая составляющая лечебного процесса, в том числе и АБТ, в последние годы становится предметом активного изучения. Анализ затрат, связанных с антибактериальным лечением интраабдоминальной инфекции, показал снижение прямых медицинских затрат более чем в 1,5 раза при переходе с дорогостоящих схем (Имипенем, Меропенем, Цефепим +

Метронидазол) на менее затратную (Сульперазон) [7]. Разумеется, указанная экономия возможна только при условии определения вида возбудителя и ее чувствительности к антибактериальным препаратам.

В случае выделения конкретных внутрибольничных штаммов микроорганизмов АБТ проводится с обязательным учетом их чувствительности. Так, при выделении MRSA, а также *Enterococcus faecalis* и *faecium* целесообразно назначение Ванкомицина [19, 29]. Обнаружение *Ps. aeruginosa* служит показанием к дополнительному включению Амикацина к бета-лактамам или бета-лактаму (или Амикацин) к Ципрофлоксацину [18, 22, 24, 32, 36]. Для борьбы с грибковой инфекцией хорошо зарекомендовали себя Флуконазол и Амфотерицин В.

Заметим, что в большинстве случаев ограниченной или распространенной хирургической абдоминальной инфекции (острый холецистит и холангит, острый деструктивный аппендицит, перфорация полого органа, интраабдоминальный абсцесс) нет принципиальных различий в выборе режимов антибиотикотерапии. Однако в случае деструктивного панкреатита необходимость особой тактики АБТ подчеркивается многими авторами [1, 3]. Учитывая высокий риск инфицирования поджелудочной железы и серьезный прогноз при панкреонекрозе обособовано, с позиций доказательной медицины, стартовое назначение Имипенема или Меропенема в режиме монотерапии или комбинации Цефтазидима, Амикацина и Метронидазола [3, 7].

Высокие терапевтические концентрации в ткани поджелудочной железы наблюдаются при применении фторхинолонов, однако их эффективность в профилактике инфицирования, по данным отдельных авторов, не находит убедительных подтверждений. Не изучена в контролируемых клинических исследованиях и возможность применения при НИИ фторхинолонов нового поколения (Левифлоксацин, Спарфлоксацин, Моксифлоксацин).

Роль селективной деконтаминации кишечника (СДК) в профилактике и лечении НИ, и в частности ее интраабдоминальной формы, остается спорной. Впервые предложенная С.Р. Soutenbeek et al. в 1984 г. [35], СДК была призвана прежде всего предотвратить колонизацию ротоглотки, верхних отделов ЖКТ и дыхательных путей патогенными кишечными бактериями.

В настоящее время в хирургической

практике стратегия использования СДК определяется сроками развития эндогенного инфицирования ЖКТ. Если в плановой абдоминальной хирургии оправдано профилактическое предоперационное проведение СДК без назначения антибиотиков, то в ургентной ситуации, когда инфицирование больного имеет «первично эндогенный» характер и имеется тяжелая кишечная недостаточность, показан режим СДК в сочетании с «ранней» системной АБТ. Например, существенное снижение частоты инфицирования и летальности при деструктивном панкреатите было получено только при сочетании СДК и системной антибиотикотерапии [7, 35]. Кроме того, следует помнить, что сама СДК представляет реальную опасность селекции резистентных штаммов бактерий и их распространения в стационаре.

Таким образом, своевременная и адекватная АБТ с первого этапа ее назначения определяет конечный прогноз болезни и имеет существенное экономическое значение. Именно с этих позиций АБТ должна быть строго обоснована и стандартизирована, особенно в случае присоединения резистентной нозокомиальной флоры.

В последние годы во всем мире отмечается значительный рост устойчивости нозокомиальных возбудителей к антимикробным препаратам [15, 26, 32, 37]. Повышенное внимание исследователей сфокусировано на MRSA, VRE, продуцентах БЛРС, фторхинолон- и панрезистентной *Ps. aeruginosa*, флуконазолрезистентной *Candida spp.* [15, 36]. Эти микроорганизмы лидируют в этиологии НИ, особенно в ОПИТ, где отмечается определенная взаимосвязь между типом ОПИТ и специфичными патогенами.

История развития резистентности к антибактериальным препаратам берет свое начало с 1942 г., когда в клинической практике начал применяться первый антибактериальный препарат – Пенициллин. Считавшийся на протяжении ряда лет панацеей при лечении тяжелого инфекционного процесса, Пенициллин стал быстро терять свою эффективность. Первые сообщения о пенициллинрезистентных стафилококках появились уже в начале 1950-х гг. [10]. Прогнозы специалистов на будущее далеко не оптимистичные – это появление VRE, панрезистентных грамотрицательных бактерий, полирезистентных энтерококков [13, 28, 29, 30, 32, 33].

Резистентность к антибактериальным препаратам – растущая гло-

бальная проблема всего мира, что подтверждают углубленные многоцентровые исследования ученых многих стран [9, 11, 33]. При этом многие исследования подчеркивают, что чаще всего резистентность к антибиотикам развивается у нозокомиальных патогенов [9, 13, 18, 29, 37].

Известно, что устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной [4, 13]. Природная устойчивость является постоянным видовым признаком микроорганизма и характеризуется отсутствием мишени для действия антибиотика или недоступностью мишени вследствие ее первичной низкой непроницаемости или ферментативной инактивации. Напротив, приобретенная устойчивость – это свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции.

По мнению В.Д. Грузиной [4] и Р.П. Венцеля [2], механизмы резистентности микроорганизмов весьма разнообразны и еще недостаточно раскрыты. На современном этапе развития науки установлено несколько основных механизмов устойчивости бактерий к антибиотикам:

1. Изменение транспортных механизмов, структуры клеточной стенки или цитоплазматической мембраны. Реализация этого механизма осуществляется путем снижения проникновения или ускорения удаления препарата из клетки, а также за счет ферментативной модификации молекул клеточной мембраны.

2. Ферментативная инактивация препарата. Данный механизм резистентности основан на способности микроорганизмов продуцировать определенный спектр ферментов (β -лактамазу, фосфорилазу, хлорамфениколацетилтрансферазу, ацетилтрансферазу, нуклеотидазу), снижающих активность антибиотика.

3. Изменение структуры молекулы мишени. Антибактериальная резистентность при этом механизме заключается в изменении структуры ДНК-гиразы (фермент, вызывающий репликацию бактериальной ДНК), структуры β -субъединицы РНК-полимеразы, структуры 50S и 30S субъединиц рибосомы, структуры пенициллинсвязывающих белков, а также синтез ферментов, малочувствительных к действию препаратов.

Снижение проницаемости внешних структур бактериальной клетки явля-

ется наименее специфичным механизмом устойчивости и обычно приводит к формированию устойчивости одновременно к нескольким группам антибиотиков. Часто причиной этого явления становится полная или частичная утрата пориновых белков [4, 8]. Кроме того, относительно хорошо изучена система множественной устойчивости к антибиотикам (multiple antibiotic resistant-MAR) [4]. Например, на фоне применения тетрациклинов или хлорамфеникола формируется устойчивость не только к этим антибиотикам, но и к β -лактамам и хинолонам. Активация MAR системы приводит к одновременному уменьшению количества одного из пориновых белков (OmpF) и повышению активности одной из систем активного выведения [4]. Снижение проницаемости за счет утраты или уменьшения количества пориновых белков встречается в ассоциации с продукцией β -лактамаз. Утрата одного из пориновых белков (D2) *Ps. aeruginosa* приводит к избирательному снижению чувствительности микроорганизма к Имипенему.

Преодоление резистентности к антибактериальным препаратам является в наши дни предметом научного интереса многих ученых, этой проблеме посвящен ряд многоцентровых исследований [11, 33, 37]. Результаты этих работ необходимы для разработки локальных и регионарных стандартов профилактики и терапии госпитальных инфекций, проведения мероприятий по ограничению распространения антибиотикорезистентности, а также изучения механизмов устойчивости микроорганизмов и синтеза новых антибактериальных средств.

В.А. Cunha [13] выделяет два подхода к преодолению антибиотикорезистентности. Первый заключается в проведении комплекса мероприятий для профилактики резистентности. Прежде всего, это ограничение или полный отказ от применения антибактериальных препаратов с высоким потенциалом развития к ним устойчивости. Кроме того, необходим постоянный эпидемиологический контроль микробиологии отделения и всего лечебного учреждения для своевременного выявления и предотвращения распространения высокорезистентных госпитальных инфекций.

Второй подход – устранение или коррекция уже развившейся НИ. Для этого осуществляется полная замена в формулярах используемых антибактериальных средств и переход на так называемых «чистильщиков» (например,

Амикацин вместо Гентамицина, Левофлоксацин вместо Ципрофлоксацина, Доксициклин вместо Тетрациклина, Меропенем вместе Имипенема и т.п.). Ротация антибиотиков способна устранить или свести к минимуму существующую антибиотикорезистентность микроорганизмов.

Роль избыточного и неразумного применения антимикробных средств в возникновении антибиотикорезистентных патогенов считается, в настоящее время, установленной и не вызывает сомнения. Несмотря на это, по мнению авторитетных исследователей [2, 11, 18, 33], в клинической практике приблизительно в 50% случаев применение антибиотиков остается нерациональным. Именно поэтому понятны озабоченность большинства экспертов по инфекционным болезням и инфекционному контролю и их строгие рекомендации по ограничению использования антибиотиков [2, 33].

Принимая во внимание высокий уровень летальности и заболеваемости, связанной с НИ, большинство практических врачей при подозрении на развитие госпитальной инфекции, применяют различные схемы ранней эмпирической терапии с использованием антимикробных средств широкого спектра действия [1, 16, 21, 22, 27]. Во многих стационарах разрабатываются так называемые формуляры, регулирующие использование антибиотиков широкого спектра действия. При этом обязательным условием использования подобных антибиотиков должен быть учет данных микробиологического мониторинга уровня резистентности микроорганизмов к тем или иным группам антибактериальных препаратов. Только такой подход можно считать оптимальным и рациональным в свете современных представлений об эпидемиологии госпитальных инфекций.

Действительно, изучение микробиологии ОРИТ и бактериологические исследования биологических сред организма больного, проводимые в ходе лечения, следует считать самым эффективным методом обоснования корректной противомикробной терапии. В противном случае недостаточный контроль инфекции неизменно будет оставаться фактором, ведущим к беспорядочному назначению антибиотиков и, следовательно, поддерживать антимикробную резистентность бактерий.

Наряду с контролем инфекции существенным компонентом предотвращения возникновения резистентных патогенов признано антимикробное руководство. Основной целью данного

руководства является профилактика и повышение эффективности лечения инфекций путем оптимизации выбора и дозировки препарата, длительности антибактериального лечения. Сегодня в мировой практике принято наличие в клиниках штатных специалистов по инфекционным заболеваниям, которые проводят контроль инфекции в стационаре и осуществляют общее руководство по обоснованию и адекватности АБТ. Больные, получающие антибактериальное лечение у специалиста по инфекционным заболеваниям, реже подвергаются неадекватной антимикробной терапии и получают лечение по строгим показаниям с учетом данных микробиологических исследований. Мы можем констатировать, что в условиях отечественных клиник эту роль взяли на себя клинические фармакологи больниц, без участия которых не проводится лечение больного с тяжелым инфекционным процессом [8, 25].

Одним из стратегических направлений снижения резистентности к антибиотикам является ограничение применения определенных классов антибиотиков. Однако снижая устойчивость конкретных штаммов возбудителей, данный метод малоэффективен для предотвращения эндемической резистентности других существующих патогенов [5, 30]. Решить проблему может комбинированная терапия, способная снизить возникновение устойчивости микроорганизмов путем увеличения количества необходимых генетических элементов резистентности. Вместе с тем ряд авторов [27, 32] сомневаются в возможности снижения резистентности нозокомиальных бактерий комбинацией препаратов, так как плазмиды, обуславливающие резистентность, часто встречаются в больницах. Более того, сама комбинированная терапия способна вызывать селекцию мультирезистентных возбудителей, а в силу неизбежного повышения токсичности лечения даже ухудшить исход болезни [13, 19, 20, 31].

Циклическое применение антибактериальных препаратов как метод борьбы с НИ в последнее время находит последователей и активно изучается [7, 8, 36]. Смысл циклического применения антибиотиков заключается в исключении конкретного препарата на определенный срок из формуляра лечения инфекционного процесса в каком-либо структурном подразделении или во всей больнице. Происходит ротация антибиотиков, а исключение в течение длительного времени анти-

бактериального препарата способно снизить к нему резистентность микроорганизмов [27].

В проспективном исследовании, проведенном D.P. Raymond с коллегами [27], для эмпирического лечения перитонита и сепсиса через каждые три месяца ротировались антибиотики - карбапенемы и Ципрофлоксацин. При этом через год было отмечено снижение общего числа резистентной НИ и инфекций, вызванных грамотрицательной флорой не только в палатах интенсивной терапии, где проводился эксперимент, но и в других подразделениях.

Сообщения о предотвращении формирования резистентности к грамотрицательным бактериям, в частности к *Enterobacteriaceae* и *Ps. aeruginosa*, при циклическом применении антибиотиков имеются в работах L. Merz et al. [36], D.K. Warren et al. [26]. Эти исследования проводились в одном центре, в условиях ОРИТ, и имелась возможность выбора антибиотика для циклического применения на основании особенностей локальной резистентности микроорганизмов. Заметим, что эти данные еще раз подчеркивают необходимость проведения подобных исследований в палатах интенсивной терапии, где отмечается высокая частота резистентности и применения антибиотиков, есть возможность контроля АБТ и мониторинга микробиологии отделений.

Несмотря на действенность и перспективу «циклирования» антибиотиков, эта тактика при НИИ остается недостаточно изученной. Требуют уточнения сама программа циклического чередования, его порядок и длительность, обоснование выбора антибиотиков и их последовательности в цикле.

В целом, обобщая данные, представленные в литературе, можно обозначить основные направления современной стратегии борьбы с антибактериальной резистентностью:

- строгое и рациональное использование антимикробных средств, их назначение на основании данных микробиологических исследований;
- составление внутрибольничных формуляров антимикробных средств;
- использование комбинаций антимикробных средств;
- циклическая замена антибиотиков.

Таким образом, завершая настоящий обзор, отметим, что вопросы НИ и ее частной, интраабдоминальной формы, в отделениях реанимации сложны и далеки от полного решения. Высокая

частота НИИ в отечественных ОРИТ и отсутствие четкой тенденции к ее снижению, а также существенная экономическая составляющая лечения этой категории больных делают данную проблему не только медицинской, но и социальной.

В настоящее время сформулированы основные приоритетные положения профилактики и лечения НИ. Это проведение строгого и эффективного эпидемиологического надзора в «проблемных» отделениях стационара, четкая политика применения антибиотиков и разработка научно обоснованных противомикробных формуляров для каждого конкретного стационара. Немаловажными и необходимыми являются образовательные программы, направленные на повышение уровня знаний медицинских работников, а также строгое соблюдение правил, обеспечивающих защиту персонала больниц от инфекции. Только при неукоснительном соблюдении указанных условий возможно решение этой грозной проблемы современной медицины.

Литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практическое руководство. /Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. — М.: Литтерра, 2006. — 168 с.
2. Внутрибольничные инфекции: пер. с англ./ Под ред. Р.П.Венцеля. — Издание второе, переработанное и дополненное. — М.: Медицина, 2004. — 840 с.
3. Гельфанд Е.Б. Антибактериальная терапия интраабдоминальных хирургических инфекций. /Е.Б. Гельфанд, С.З. Бурневич, Т.В. Попов //Фарматека. — 2003.- №1(64). — С.68-73.
4. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий /В.Д. Грузина //Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т.48, - №10. — С.32-39.
5. Зайцев А.А. Нозокомиальные инфекции и резистентность к антибиотикам: роль отделений интенсивной терапии/А.А. Зайцев //Актуальные проблемы МКС. — 2003. — В.10. — С.207-215.
6. Карабак В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделений реанимации и интенсивной терапии)/В.И. Карабак //Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — №3. — С.6-8.
7. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля: дисс. ...канд.мед.наук/ Т.В. Попов. — М., 2005. — 146 с.
8. Сидоренко С.В. Инфекции в интенсивной терапии: 2-е изд., перераб. и доп./С.В.Сидоренко, С.В. Яковлев. — М.: Издательство «Бионика», 2003. — 208 с.
9. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России/ Л.С. Страчунский [и др.] //Клин. микр. и антим.химиотерапии. — 2003.—Т.5.- №1.— С.35-46.
10. Хирургические инфекции: руководство /Под ред. И.А.Ерехина, Б.Р.Гельфанда, С.А.Шляпникова. — СПб: Питер, 2003. — 864 с.
11. Яковлев С.В. Устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам: уроки исследования MYSTIC/С.В. Яковлев // Фарматека. — 2007. - №8/9. — С.1-3.
12. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults/ P.F. Wong [et al.] //Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — Vol.18(2). — P.4539.
13. Antibiotic resistance: a historical perspective/ B.A. Cunha // Seminar in Respiratory and Critical Care Medicine. — 2000. — Vol. 1(1). — P.3-8.
14. Antimicrobial susceptibility of aerobic microorganisms isolated from intraabdominal infections in pediatric patients in Poland/ K. Dzierzanowska-Fangrat [et al.] //Med. Sci. Monit. — 2005. — Vol. 11(5).— P. 241-245.
15. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients/ T.E. Zaoutis [et al.] //Pediatrics. — 2009. — Vol. 123(3). P.877-884.
16. Cefepime versus ceftazidime: considerations for empirical use in critically ill patients/ J.A. Roberts [et al.] //Int. J. Antimicrob. Agents. — 2007. — Feb. — Vol. 29(2). — P.117-128.
17. Criteria Used When Initiating Antifungal Therapy Against *Candida* spp. in the Intensive Care Unit/ P. Munoz [et al.] //Int. J. Antim. Ag. — 2000. — Vol. 15. — P.83-90.
18. Efficacy of Ciprofloxacin in an Experimental Model of *Escherichia coli* Chorioamnionitis in Rabbits/ E. Launay [et al.] //Antimicrob. Agents Chem. — 2009. — Vol. 53(4). P.1624-1627.
19. Ertapenem-Linezolid Combination Effective Against MRSA/ C. Jacqueline [et al.] //Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50. — P.2547-2549.
20. Ertapenem or ticarcillin/clavulanate for the treatment of intra-abdominal infections or acute pelvic infections in pediatric patients/ A.E. Yellin [et al.] //Am. J. Surg. — 2007. — Vol. 194(3). — P.367-374.
21. Evaluating empiric treatment options for secondary peritonitis using pharmacodynamic profiling/ K.J. Eagye [et al.] //Surg. Infect. (Larchmt). — 2007. — Apr. — Vol. 8(2). — P.215-226.
22. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis/ A. Sotto [et al.] //J. Antimicrob. Chemother. — 2002. — Oct. — Vol. 50(4). — P.569-576.
23. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: A meta-analysis/ A.F. Shorr [et al.] //Crit. Care Med. — 2005. — Vol.33. — N 9. — P.1928-1935.
24. Fourth-generation cephalosporins: in vitro activity against nosocomial gram-negative bacilli compared with beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin/ H. Tumah //Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51(2-3). — P.80-85.
25. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgery illness caused or complicated by infection/ P.S. Barie [et al.] //Surg. Infect. (Larchmt). — 2005. — Vol. 6(1). — P.41-54.
26. Infection control measures to limit antimicrobial resistant/ D.K. Warren [et al.] //Crit. Care Med. — 2001. — 29(suppl). — P.128-134.
27. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit/ D.P. Raymond [et al.] //Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29. — P.1101-1108.
28. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection/ E.P. Hyle [et al.] //Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165(12). — P.1375-1380.
29. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus bacteremia*/ K.M. Erlandson [et al.] //Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46(1). P.30-36.
30. Improving antibiotic selection: a systematic review and quantitative analysis of quality improvement strategies/ M.A. Steinman [et al.] //Med. Care. — 2006. — Vol. 44(7). — P.617-628.
31. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem/ H.M. Mattoes [et al.] //Clin. Ther. — 2004. — Vol. 26(8). — P.1187-1198.
32. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk factors and outcomes/ C.Y. Wang [et al.] //Clin. Microbiol. Infect. — 2006. — Vol. 12. — P.63-68.
33. PER-1 and OXA-10-like beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients in Ictambul/ Z. Aktas [et al.] //Clin. Microbiol. Infect. — 2005. — Vol. 11(3). — P.193-198.
34. Predictive model of antimicrobial-resistant gram-negative bacteremia at the ED/ W.C. Chiang [et al.] //Am. J. Emerg. Med. — 2007. — Jul. — Vol. 25(6). — P.597-607.
35. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients/ C.P. Soutenbeek [et al.] //Intensive Care Med. — 1984. — Vol. 10. — P.185-192.
36. The impact of an antibiotic cycling program on *Pseudomonas aeruginosa* resistance patterns/ L. Merz [et al.] //Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 9-12, 2003; San Francisco. Abstract 487.
37. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the EPIC study/ J.L. Vincent [et al.] //JAMA. — 1995. — Vol. 274. — P.639-644.