

Зузов Сергей Анатольевич

ВЫБОР АЛГОРИТМОВ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ
ПЕРИТОНИТОВ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

14.01.20 – анестезиология-реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ

Доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, профессор

Козлов Роман Сергеевич
Петрова Маргарита Михайловна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, профессор

Верткин Аркадий Львович
Бутров Андрей Валерьевич

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию".

Защита диссертации состоится «06» декабря 2010 г. в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.097.02 при ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (214019 г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Автореферат разослан «15» октября 2010г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Яйленко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на успехи, достигнутые в медицине критических состояний, интенсивная терапия общего перитонита остается одной из ведущих проблем не только хирургии, но и анестезиологии и реаниматологии. Это обусловлено высокой частотой заболевания и неудовлетворительными результатами лечения. В России пациенты с перитонитом составляют 15-20% среди госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с хирургической патологией. Летальность среди больных общим перитонитом колеблется в пределах 20-30%, а при тяжелом абдоминальном сепсисе, нозокомиальном или послеоперационном перитоните достигает 40-50% [Rajiv Mallick, et al, 2007; Борисов Д.Б. и соавт., 2005; Яковлев В.П. и соавт., 2003].

В последние годы накоплен значительный материал о пусковых механизмах и путях развития абдоминального сепсиса. Это позволило разработать целый ряд направлений в интенсивной терапии этой патологии. На втором месте по значимости после хирургического лечения находится антимикробная терапия [Ушкалова Е.А., 2001].

Выбор стартовой антибактериальной терапии (АБТ) проводится, как правило, эмпирически, основывается на активности антимикробного препарата (АМП) в отношении известного или предполагаемого возбудителя и способности достигать очага инфекции в адекватных концентрациях [Einarson T.R., et al, 1997; Бисенков Л.И. и соавт., 2002]. В связи с недостаточно контролируемым и объемным назначением АМП в условиях ОРИТ стратегия выбора препаратов в последнее время осложняется ростом резистентности возбудителей перитонита. Распространение энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), и метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA) не только в стационаре, но и в амбулаторной практике создают трудности для адекватной АБТ и внебольничного перитонита [Grover S.S., et al, 2006; Дехнич А.В. и соавт., 2002]. В результате этого повышается стоимость и длительность АБТ и терапии в целом, риск развития осложнений, и, как следствие, ухудшение прогноза перитонита в популяции.

Применение АМП без учета локальных данных о чувствительности может привести не только к неэффективности терапии конкретного пациента, но и способствует селекции и распространению резистентных штаммов в ОРИТ и за его пределами [Федоров В.Д. и соавт., 2000]. В связи с этим важную роль приобретает регулярный мониторинг структуры возбудителей внебольничных и нозокомиальных перитонитов в ОРИТ и их чувствительности к антибиотикам, что обуславливает целесообразность проведения локальных микробиологических исследований [Федоров В.Д. и соавт., 2000].

Цель исследования

Оптимизировать фармакотерапию перитонитов у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии путем фармакодинамического обоснования эмпирического выбора антимикробных препаратов.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости и факторы риска неблагоприятного исхода перитонита у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильных лечебно-профилактических учреждений (КБСМП, СОКБ).
2. Изучить микробиологическую структуру возбудителей внебольничного и нозокомиального перитонитов.
3. Оценить фармакодинамические параметры антимикробных препаратов в отношении основных возбудителей перитонитов.
4. Провести оценку фармакоэпидемиологических аспектов выбора антимикробных препаратов у пациентов с внебольничным и нозокомиальным перитонитами.
5. Разработать на основании полученных данных рекомендации по оптимизации эмпирической фармакотерапии внебольничного и нозокомиального перитонитов в ОРИТ в локальных условиях.

Научная новизна

Впервые:

- проведено проспективное исследование микробиологической структуры перитонита у пациентов в ОРИТ многопрофильных стационаров г. Смоленска и спектра чувствительности возбудителей к антибиотикам с использованием современных методов;
- выделены значимые факторы риска тяжелого течения внебольничного и нозокомиального перитонитов у пациентов в ОРИТ;
- предложен алгоритм эмпирического выбора антимикробных препаратов с учетом тяжести течения на основании локальных данных о структуре возбудителей внебольничного и нозокомиального перитонитов, их чувствительности к антибиотикам.

Практическая ценность работы

1. Определены основные возбудители внебольничных и нозокомиальных перитонитов у взрослых пациентов в ОРИТ и выявлен спектр их чувствительности к антимикробным препаратам.
2. Выделены значимые факторы риска тяжелого течения перитонита и проведен анализ тактики эмпирической антибактериальной терапии перитонита.

3. Полученные данные позволят сократить необоснованное применение малоэффективных антимикробных препаратов, что уменьшит риск появления и распространения резистентных штаммов, повысит клиническую и микробиологическую эффективность антибактериальной терапии, улучшит результаты лечения пациентов с перитонитом в ОРИТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В схемах стартовой эмпирической терапии внебольничного перитонита целесообразно использовать цефалоспорины III-IV поколения в сочетании с метронидазолом или ингибиторозащищенные аминопенициллины курсом 5-7 дней, учитывая, что в структуре возбудителей у пациентов в ОРИТ стационаров г. Смоленска преобладают *Enterobacteriaceae* с высокой чувствительностью к бета-лактамам АМП. При тяжелом течении перитонита (APACHE II >10 баллов), в связи с выделением полирезистентных штаммов микроорганизмов, необходимо использовать ингибиторозащищенные аминопенициллины или карбапенемы без антисинегнойной активности курсом 7-10 дней.
2. В схемах стартовой эмпирической терапии нозокомиального перитонита в ОРИТ г. Смоленска, в связи с выделением полирезистентных штаммов *Enterobacteriaceae*, ГОНБ, *Enterococcus* spp. и MRSA, целесообразно использовать карбапенемы в сочетании с ванкомицином или линезолидом (при риске выделения MRSA) курсом до 14 дней. Цефалоспорины III-IV поколения и фторхинолоны могут быть рекомендованы только на основании подтвержденной чувствительности выделенных возбудителей.
3. Коррекция и альтернативные схемы АБТ должны быть подтверждены результатами микробиологического исследования в течение 2-3 суток послеоперационного периода (исследование интраоперационного материала).
4. Рост селекции и распространения БЛРС и МБЛ подтверждает необходимость постоянного микробиологического мониторинга и обеспечения отделений реанимации многопрофильных стационаров г. Смоленска современными антисинегнойными препаратами.

Внедрение результатов в практику

Метод бактериологического исследования интраоперационного материала на аэробную и анаэробную микрофлору внедрен в работу микробиологических лабораторий НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и МЛПУ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» (КБСМП).

Алгоритм эмпирической рациональной АБТ рекомендован и внедрен к использованию в ОРИТ многопрофильных стационаров г. Смоленска.

Основные положения работы используются в учебном процессе при обучении студентов, клинических интернов и ординаторов на кафедрах клинической фармакологии, анестезиологии и реаниматологии, проведении циклов специализации и усовершенствования врачей клинических фармакологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, бактериологов ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», на сайте <http://www.antibiotic.ru/>, в дистанционном обучении.

Апробация

Результаты исследования представлены на Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов «Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации» (Москва, 2007), конгрессах МАКМАХ (2008,2009), совместном заседании кафедр клинической фармакологии, анестезиологии и реаниматологии, общей хирургии с курсом ФПК и ППС, микробиологии, сотрудников НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», сотрудников МЛПУ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», сотрудников ЦНИЛ (Смоленск, 2010).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 5 в центральных научных изданиях, включая 1 статью в журнале, рекомендованном ВАК, и 1 в местных научных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, содержащих разделы с материалами и методами, результатами и их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 200 источников, в том числе 59 отечественных и 141 иностранных, приложений. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 22 рисунками.

Диссертация выполнялась по основному плану научно-исследовательских работ ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (номер государственной регистрации темы ВНТИЦ 01200710873).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

1. Общая характеристика исследования

Исследование проводилось поэтапно в течение 2006–2009 гг. Объектом исследования стали 168 пациентов с вторичным перитонитом (внебольничным и нозокомиальным), госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии двух многопрофильных стационаров: МЛПУ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» (главный врач - к.м.н. В.К. Фомин) и ОГУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (главный врач - д.м.н., профессор Е.И. Каманин).

В ходе исследования анализировались клинические карты стационарного больного, журналы движения больных в ОРИТ, операционные журналы, на основании которых проведена оценка частоты встречаемости перитонита среди госпитализированных в ОРИТ пациентов.

Для оценки степени тяжести состояния пациентов в течение 24 ч от момента поступления в ОРИТ использовалась шкала АРАСНЕ II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II), которая включала:

- основные показатели жизнедеятельности (артериальное давление, ЧСС, ЧДД, температура тела, уровень сознания);
- лабораторные показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов; уровень гемоглобина, гематокрита; показатели кислотно-основного равновесия крови (КОС)).

В процессе лечения оценивалось следующее: сопутствующие заболевания; осложнения; сроки поступления пациентов в стационар; сроки развития нозокомиального перитонита; количество хирургических вмешательств; результаты микробиологических исследований; сроки проведения и изменения АБТ; сопутствующая терапия; длительность пребывания в ОРИТ и госпитализации в целом; клинические симптомы и результаты лабораторных исследований, отражающие динамику течения перитонита; исходы заболевания.

2. Микробиологическое исследование

Забор и транспортировка материала

Во время оперативного вмешательства у пациента проводился забор материала (биоптат, аспират) с дальнейшим микробиологическим исследованием в лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и бактериологическом отделе клинико-диагностической лаборатории МЛПУ «Клиническая больница скорой медицинской помощи».

Микробиологическая диагностика

Из полученных клинических образцов готовились мазки-отпечатки с последующим окрашиванием по Грамму и бактериоскопией. Для выделения аэробных и факультативных анаэробных микроорганизмов материал засеивали на специальные питательные среды: селективный 5% кровяной агар (КА) с 5 мкг гентамицина на 1 мл среды, агар МакКонки, желточно-солевой агар и энтерококкагар. При исследовании на анаэробную микрофлору использовался агар Шедлера (bioMérieux, Франция) с добавлением 5% дефибринированной крови и селективных добавок.

Анализ осуществлялся через 18-24 ч инкубации и затем ежедневно в течении 5 суток.

Идентификация микроорганизмов

Идентификация микроорганизмов проводилась общепринятыми методами: *S.aureus* – по реакции плазмокоагуляции; энтеробактерии - с использованием систем индикаторных бумажек (СИБ НПО «Микроген», Россия); грамотрицательные неферментирующие бактерии – на системах NMIC/ID-57 на автоматическом анализаторе Phoenix (Becton Dickinson, США). Идентификация анаэробных микроорганизмов проводилась на системах rapid ID 32A (bioMérieux, Франция). Этиологически значимыми считались патогенные микроорганизмы, а также условно-патогенные в высоком титре (3-4 степень бактериальной обсемененности).

Определение чувствительности микроорганизмов к АМП

Чувствительность клинически значимых микроорганизмов к АМП определялась двумя методами: диско-диффузионным методом и методом серийных разведений в агаре в соответствии с рекомендациями МУК 4.2.1890-04 и рекомендациям Комитета по клиническим и лабораторным исследованиям США (CLSI-2007-2009).

Для определения чувствительности в исследование включались АМП, имеющие природную активность в отношении выделенных микроорганизмов и клинически подтвержденную эффективность при перитоните. Также при выборе АМП учитывались закономерности перекрестной резистентности микроорганизмов к различным представителям одной группы АМП.

Для выявления БЛРС, МБЛ и MRSA использовались фенотипические методы: метод «двойных дисков» - для БЛРС; метод «двойных дисков с ЭДТА» - для фенотипического скрининга МБЛ.

Определение значений МПК методом разведения в агаре и интерпретация результатов определения чувствительности

При определении чувствительности методом серийных разведений в агаре использовали агар Мюллера-Хинтон II (BBL, США). Для тестирования

использовались химически чистые субстанции АМП. За МПК принимали первую наименьшую концентрацию АМП (из серии последовательных разведений), вызывавшую полное подавление видимого роста.

Для интерпретации результатов определения чувствительности использовали критерии в соответствии со стандартами МУК 4.2.1890-04 и CLSI, 2007-9 г.

3. Обработка данных и статистический анализ

Для регистрации результатов в процессе исследования была создана компьютерная база данных на основе пакета Microsoft Office Excel 2007, с помощью которой проводился анализ и первичная оценка.

Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP).

Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена.

Описание количественных признаков представлено в виде среднего значения \pm стандартное квадратическое отклонение (признаки, отличающиеся от нормального распределения, - в виде медианы, 25%-го и 75%-го квартилей).

Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе качественных показателей определялась частота и доля % от общего числа случаев, при анализе количественных показателей – среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, медиана. Расчет проводился для каждой группы пациентов и для всех в целом.

Сравнение количественных признаков, удовлетворявших условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворявших условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клиническая характеристика пациентов

В период с 2007 по 2009 гг. в ОРИТ «КБСМП» (15 коек) было госпитализировано всего 2759 пациентов, из них с перитонитом – 210 (от 7,2 до 8,2% в зависимости от года), в СОКБ (8 коек) – 1739 пациентов, из них с перитонитом - 162 (от 8,5 до 10,1%) (рис. 1).

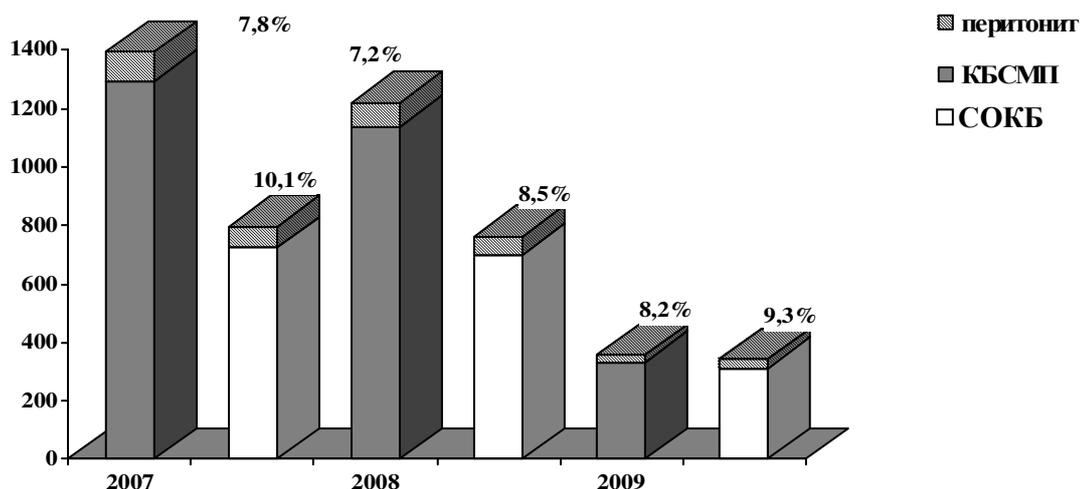


Рис. 1. Частота встречаемости перитонита в ОРИТ КБСМП и СОКБ

В исследование было включено 168 пациентов, которые были распределены на две группы в зависимости от места возникновения перитонита – внебольничные (1-я гр.) и нозокомиальные (2-я гр.). Пациенты с внебольничными перитонитами по тяжести состояния, рассчитанной по шкале АРАСНЕ II (> и <10 баллов), были разделены на две подгруппы. Тяжесть состояния всех пациентов с нозокомиальными перитонитами по шкале АРАСНЕ II была >10 баллов. Демографические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Демографические данные пациентов

Перитонит	n	Пол		Возраст
		муж.	жен.	mean ± STD
Внебольничный	122	60	62	58,1±20,8
Внебольничный АРАСНЕ II <10 б	69	36	33	53,8±19,2
Внебольничный АРАСНЕ II >10 б	53	24	29	63,8±17,9
Нозокомиальный	46	31	15	48,1±15,2

Примечание: n - число пациентов, mean - среднее значение, STD - стандартное отклонение

В первую группу вошли 122 (84 – в КБСМП, 38 – в СОКБ) пациента: мужчин - 60 (49,2%), женщин - 62 (50,8%) в возрасте от 18 до 90 лет. Во вторую - 46 (36 – в КБСМП, 10 – в СОКБ) пациентов: мужчин - 31 (67%), женщин - 15 (33%) в возрасте от 21 до 77 лет. Средний возраст пациентов с внебольничным перитонитом с АРАСНЕ II <10 баллов составил - 53,8±19,2 лет, в подгруппе с АРАСНЕ II >10 баллов - 63,8±17,9 лет (p<0,0001).

Среди заболеваний, осложнившихся внебольничным перитонитом, у пациентов с АРАСНЕ II<10 преобладали острый аппендицит (30,5%), язвенная болезнь (22%), острый холецистит (16%). С АРАСНЕ II>10 - опухоли брюшной

полости (26%), панкреатит (21%), холецистит (18,5%). У пациентов с нозокомиальным перитонитом - острый панкреатит (56,5%).

Сопутствующие заболевания у пациентов с внебольничным перитонитом были выявлены в 73% случаев ($p < 0,0001$), при этом у 38,5% пациентов регистрировалась патология более чем двух систем организма. В подгруппе с АРАСНЕ II < 10 баллов сопутствующие заболевания встречались в 58%, а у пациентов с > 10 баллов – в 93% случаев ($p < 0,0001$). Патология более чем двух систем организма наблюдалась в 20% и 62% случаях соответственно ($p < 0,0001$).

Сопутствующие заболевания были выявлены у 78% пациентов с нозокомиальным перитонитом, при этом отмечена высокая частота встречаемости алкогольной болезни (24%). Патология более чем двух систем организма наблюдалась в 41% случаев.

В послеоперационном периоде у пациентов были выявлены множественные осложнения со стороны брюшной полости и других систем организма. При этом, в группе пациентов с нозокомиальным перитонитом, частота появления осложнений была достоверно выше, чем в первой группе ($p < 0,001$): абсцессы брюшной полости (24% и 18%), кишечные кровотечения (15,2% и 2,5%), острая сердечно-сосудистая недостаточность (8,7% и 4,9%), дыхательная недостаточность (39% и 4%), панкреанекроз (28% и 0,8%), сепсис (6,5% и 3,3%) соответственно.

Период обследования пациентов в среднем составлял $19,7 \pm 24,6$ ч и отличался у пациентов с АРАСНЕ II > 10 и < 10 баллов – $24,4 \pm 26,3$ и $16,1 \pm 22,8$ ч соответственно ($p < 0,02$). Сроки нахождения в ОРИТ также различались в подгруппах с АРАСНЕ II > 10 и < 10 баллов - $5,8 \pm 7,0$ и $3,0 \pm 2,3$ соответственно ($p < 0,001$). Длительность госпитализации составила в среднем $21,6 \pm 20,9$ суток.

Время нахождения пациентов с нозокомиальным перитонитом в стационаре от момента поступления до проведения операции по поводу первичной патологии в среднем составило $34,4 \pm 29,7$ ч. Нозокомиальный перитонит был диагностирован в среднем на $8,8 \pm 4,8$ сутки после первичного вмешательства. Длительность пребывания пациентов в ОРИТ в среднем была $13,4 \pm 12,7$ суток, длительность госпитализации - $58,1 \pm 32,4$ суток.

Длительность операционного периода у пациентов с внебольничным перитонитом в среднем составила $105,5 \pm 47,3$ мин. Повторная операция потребовалась 12 (9,8%) пациентам (из них 9 - с АРАСНЕ II > 10 баллов), третья операция одному (с АРАСНЕ II > 10 баллов) ($p < 0,008$). Повторно курс интенсивной терапии в ОРИТ проводился 12 (9,8%) пациентам (из них 8 - с АРАСНЕ II > 10 баллов). Один пациент находился на лечении в ОРИТ трижды.

Длительность операционного периода у пациентов с нозокомиальным перитонитом в среднем составила $118,3 \pm 57,7$ мин. В этой группе пациентам проводилось от 1 до 8 оперативных вмешательств: два раза – 16 (35%), три – 17

(37%), четыре - 7 (15%), пять - 2 (4%), шесть, семь и восемь - 3 (6%) соответственно, в среднем - 3 ± 1 операции. 50% пациентов поступили в ОРИТ повторно. 24% пациентов проходили три курса терапии в ОРИТ, 11% - четыре курса.

В группе пациентов с внебольничным перитонитом летальность составила 21% (26 больных): с АРАСНЕ II >10 баллов - 45%, АРАСНЕ II <10 - 3% ($p < 0,0001$). В группе пациентов с нозокомиальным перитонитом - 32,6% (15 больных).

Основными факторами, повышающими риск неблагоприятного исхода перитонита, явились: тяжесть состояния по АРАСНЕ II >10 баллов ($p < 0,0001$), наличие сопутствующей патологии более чем двух систем организма ($p < 0,0001$), появление осложнений со стороны брюшной полости и других систем ($p < 0,0001$), длительность этапа обследования при внебольничном перитоните, длительность нахождения в ОРИТ ($p < 0,0001$), количество релапаротомий при нозокомиальном перитоните ($p < 0,05$).

2. Микробиологическая характеристика перитонитов

Во время оперативного вмешательства у 122 пациентов с внебольничным перитонитом было получено 192 образца: 108 биоптатов и 84 аспирата. Положительный результат был выявлен у 75 (61,5%) пациентов, сравнимый в обеих подгруппах. У 46 пациентов с нозокомиальным перитонитом получено 76 образцов: 46 биоптатов, 30 аспиратов. Положительный результат выявлен у 89% пациентов.

Аэробные микроорганизмы были выделены у 96% пациентов с внебольничным перитонитом и у 97,6% пациентов с нозокомиальным перитонитом (табл. 2).

В первой группе пациентов идентифицировано 122 аэробных и 52 анаэробных микроорганизма: в монокультуре - у 43 (57,3%) пациентов, в ассоциациях - у 32 (42,7%). Только аэробные микроорганизмы были идентифицированы в 68% случаев, только анаэробные у 4%, в ассоциации - аэроб/анаэроб - у 28%.

Во второй группе пациентов идентифицировано 79 аэробных и 7 анаэробных этиологически значимых микроорганизмов: в монокультуре - у 16 (39%) пациентов, в ассоциациях - у 25 (61%). Только аэробные микроорганизмы - у 92,7% пациентов, в ассоциациях аэроб/анаэроб - у 4,9%, только анаэробные - у 2,4%.

В первой группе пациентов штаммы *Proteus spp.* и *Acinetobacter spp.* были выделены только в подгруппе с АРАСНЕ II >10 баллов; *K. oxytoca/K. pneumoniae* - у 11,1% пациентов с АРАСНЕ II >10 баллов и у 4,4% пациентов с АРАСНЕ II

<10 баллов. Частота выделения штаммов других микроорганизмов была сравнима в обеих подгруппах.

Таблица 2

Аэробные возбудители перитонита

Возбудители	Внебольничный		Нозокомиальный	
	n	%	n	%
<i>E.coli</i> (БЛРС+)	44(6)	36	16(11)	20
<i>E.faecalis, E.faecium</i>	20	16,4	7	8,9
<i>Enterococcus</i> spp.	13	10,8	10	12,6
<i>P.aeruginosa</i> (МБЛ)	6	4,9	12(5)	15,3
<i>E. cloacae</i>	2	1,6	1	1,3
<i>K.oxytoca/pneumoniae</i> (БЛРС+)	9(2)	7,5	6(4)	8,9
<i>C.freundii</i>	6	4,9	0	0
<i>S.maltophilia</i>	3	2,5	1	1,3
<i>Myroideus</i> spp.	2	1,6	0	0
<i>S.aureus</i> (MRSA)	2	1,6	10(8)	12,6
<i>M.morganii</i>	1	0,8	0	0
<i>P.vulgaris</i>	1	0,8	0	0
<i>P.mirabilis</i> (БЛРС+)	1	0,8	1(1)	1,3
<i>P.rettgeri</i> (БЛРС)	0	0	2(1)	2,5
<i>A.baumannii</i>	3	2,5	9	11,4
<i>E.aerogenes</i>	1	0,8	3	3,9
<i>Lactobacillus</i>	1	0,8	0	0
<i>Gemella morbitlorum</i>	1	0,8	0	0
<i>C.tropicalis</i>	3	2,5	0	0
<i>E. avium</i>	1	0,8	0	0
<i>Streptococcus</i> spp.	2	1,6	0	0
Всего	122	100	79	100

В первой группе ассоциации аэробных возбудителей выделены у 32 (42,6%) пациентов. Наиболее частыми были *E.coli* с *Enterococcus* spp. у 31,2% пациентов и *E.coli* с другими микроорганизмами – у 21,9% пациентов.

Во второй группе ассоциации аэробных возбудителей выделены у 25 (61%) пациентов. Наиболее частыми были *E.coli* и *Enterococcus* spp. у 20% и ассоциации *P.aeruginosa* и *E.coli* - у 16% пациентов.

Исследование анаэробов в группе пациентов с внебольничным перитонитом проводилось у 99 пациентов, из них положительный результат был получен у 24 (24,2%). В монокультуре анаэробы были выделены у 8 (33,3%) пациентов, в ассоциациях – у 16 (66,7%). Преобладали *Bacteroides* spp. у 52% (27/52) пациентов, из них *B.fragilis* – у 27% (14/52) и *Prevotella* spp. – у 23% (12/52) пациентов.

Исследование анаэробов в группе пациентов с нозокомиальным перитонитом проводилось у 33 пациентов, из них положительный результат получен у 3 (9%).

Чувствительность выделенных возбудителей

Чувствительность бактерий семейства Enterobacteriaceae

Уровень чувствительности внебольничных штаммов *E.coli* и *Klebsiella* spp. (*K.pneumoniae*, *K.oxytoca*) к бета-лактамам АМП составил более 90% в подгруппе с АРАСНЕ II <10 и более 75% в другой подгруппе. В группе пациентов с нозокомиальным перитонитом уровень чувствительности штаммов *E.coli* и *Klebsiella* spp. был не более 43,2%. Все тестируемые штаммы в обеих группах пациентов обладали практически 100% чувствительностью лишь к карбапенемам (имипенему).

Чувствительность штаммов *E.coli* и *Klebsiella* spp. к фторхинолонам в подгруппе пациентов с внебольничным перитонитом с АРАСНЕ II >10 была сравнима с группой нозокомиальных перитонитов – 65,6% и 58,6% соответственно ($p < 0,02$).

Чувствительность штаммов *E.coli* и *Klebsiella* spp. к гентамицину и амикацину в первой группе наблюдалась более чем в 75% случаях. Во второй группе чувствительность штаммов *E.coli* и *Klebsiella* spp. составила 43,8% и 57,1%.

В группе пациентов с внебольничным перитонитом 13,6% штаммов *E.coli* были продуцентами БЛРС, при этом у пациентов с АРАСНЕ II >10 - 23,5%, по сравнению с другой подгруппой – 7,4% ($p < 0,001$). Около 18% штаммов *Klebsiella* spp. продуцировали БЛРС (в подгруппе пациентов с АРАСНЕ II >10). Во второй группе пациентов продуцентами БЛРС были 69% штаммов *E.coli* и 57% штаммов *Klebsiella* spp.. Штамм *P.mirabilis* и один штамм *E.aerogenes* продуцировали БЛРС.

Данные о чувствительности возбудителей представлены на рис. 2.

Чувствительность грамотрицательных неферментирующих бактерий

У пациентов с внебольничным перитонитом в подгруппе с АРАСНЕ II <10 один из трех выделенных штаммов *P.aeruginosa* являлся продуцентом МБЛ, не чувствительным ни к одному из исследованных АМП. В другой подгруппе один из трех штаммов также продуцировал МБЛ, однако чувствительность к АМП двух других была на низком уровне в сравнении с подгруппой с АРАСНЕ II <10 ($p < 0,001$). В группе пациентов с нозокомиальным перитонитом 42% штаммов *P.aeruginosa* были продуцентами МБЛ.

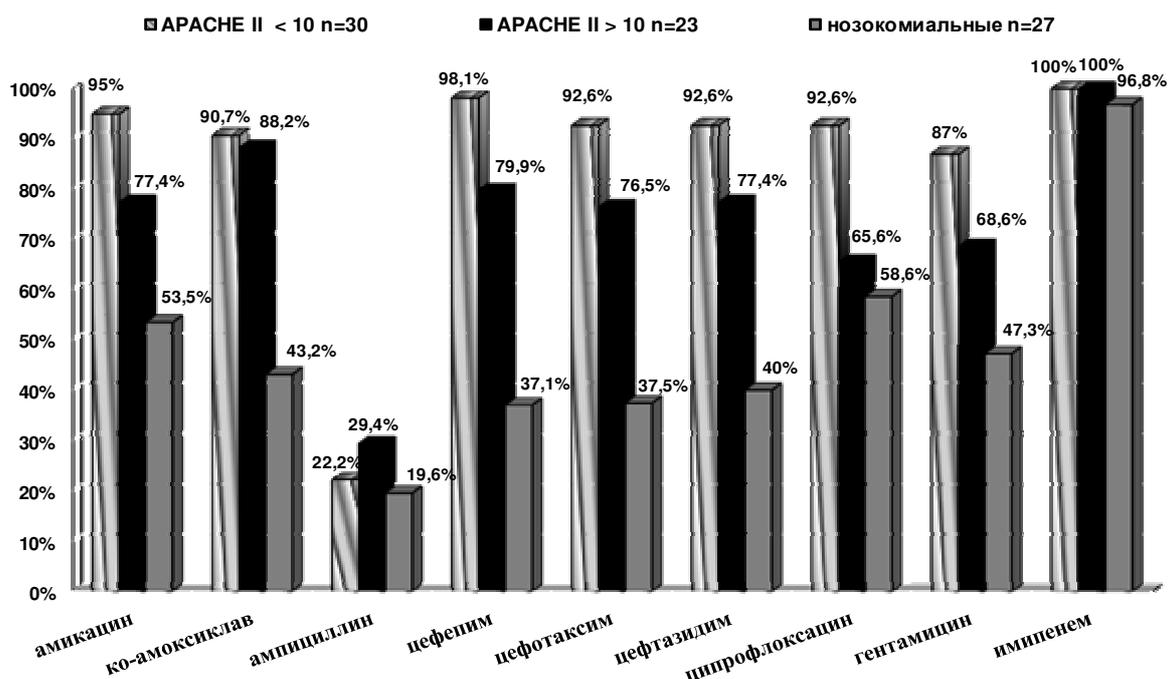


Рис. 2. Чувствительность бактерий *Enterobacteriaceae* ($p < 0,001$)

Практически все выделенные штаммы были нечувствительны к аминогликозидам и цефепиму. Имипенем лишь в 25% случаев был активен, цефтазидим – в 41,7%, ципрофлоксацин – в 33,4% случаев.

Данные о чувствительности возбудителей представлены на рис. 3.

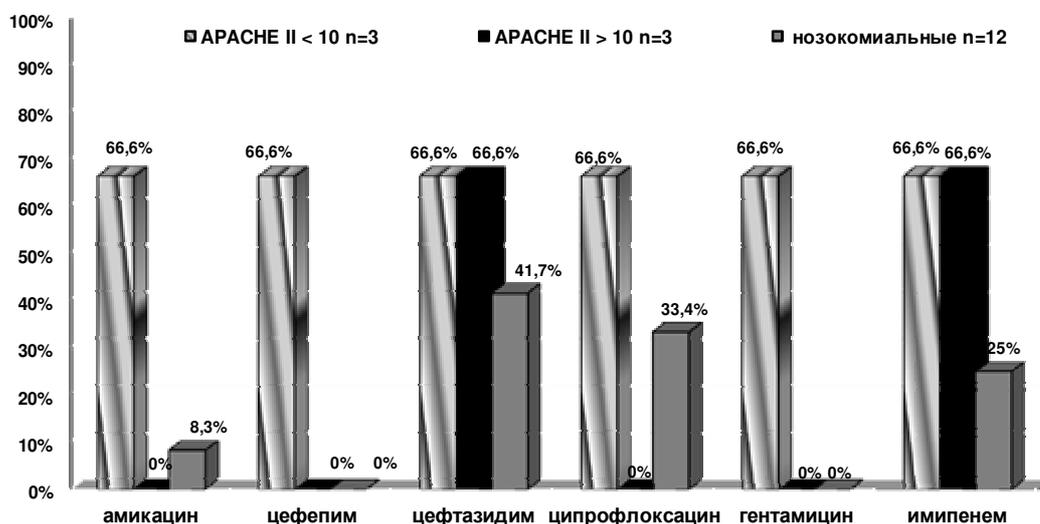


Рис. 3. Чувствительность штаммов *P.aeruginosa* ($p < 0,003$)

Уровень чувствительности штаммов *Acinetobacter* spp. в обеих группах пациентов был сравним. Все штаммы *Acinetobacter* spp. в обеих группах были в 100% устойчивы к ЦС III–IV и сохраняли 100% чувствительность к имипенему. Ципрофлоксацин был неактивен в 100% случаев в обеих группах. Чувствительность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. к

аминогликозидам составила 11%, в сравнении с 0% чувствительности штаммов при внебольничном перитоните.

Чувствительность Enterococcus spp.

Все выделенные штаммы *Enterococcus* spp. в обеих группах обладали 100% чувствительностью к ванкомицину. Чувствительность внебольничных штаммов к ципрофлоксацину и гентамицину составила 63%, к тетрациклину – 58,2%. Активность ампициллина была на высоком уровне и составила 82%. Данные о чувствительности были сравнимы в подгруппах с АРАСНЕ II <10 и >10. При нозокомиальном перитоните ампициллин был активен в 68% случаев. Чувствительность выделенных штаммов к ципрофлоксацину, гентамицину и тетрациклину отмечалась на очень низком уровне.

Данные о чувствительности штаммов представлены на рис. 4.

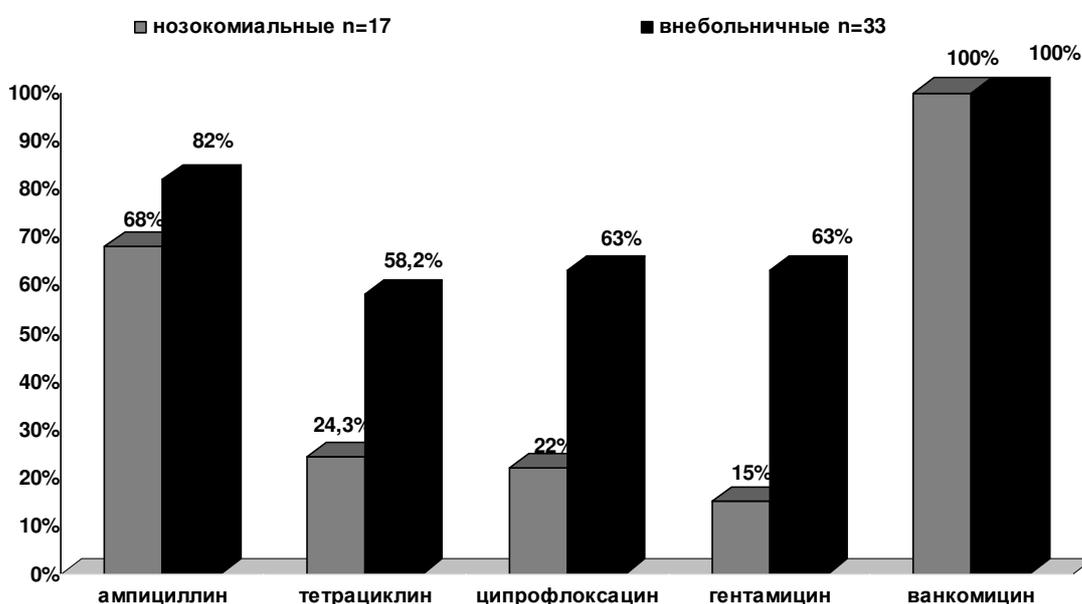


Рис. 4. Чувствительность штаммов *Enterococcus* spp.

Несмотря на сравнительно высокую чувствительность *Enterococcus* spp. к ампициллину, эмпирическое назначение его в стартовой терапии не является обоснованным в связи с высоким уровнем резистентности других возбудителей внебольничного и нозокомиального перитонитов.

Чувствительность Staphylococcus spp.

В группе пациентов с нозокомиальным перитонитом чувствительность штаммов *S.aureus* к эритромицину составила 40%, к клиндамицину – 60%. К ципрофлоксацину были чувствительны 40% штаммов. Активность гентамицина в отношении *S.aureus* составила 20%. Все выделенные штаммы были чувствительны к ванкомицину. Из 10 идентифицированных штаммов 8 (80%) были резистентны к метициллину, но все они сохраняли чувствительность к ванкомицину.

Чувствительность анаэробных возбудителей

В связи с 100% чувствительностью анаэробов к основному антианаэробному АМП метронидазолу определение чувствительности к другим препаратам не проводилась.

Появление в структуре возбудителей внебольничного перитонита у пациентов с АРАСНЕ II >10 баллов полирезистентных штаммов микроорганизмов требует обязательного проведения микробиологических исследований в данной группе пациентов. Тенденция к снижению чувствительности штаммов *Enterobacteriaceae* и низкой частоты выделения *P.aeruginosa* у таких пациентов позволяет говорить о необходимости применения ингибиторозащищенных аминопенициллинов и карбапенемов без антисинегнойной активности для эмпирической терапии. Наметившаяся тенденция к снижению чувствительности *P.aeruginosa* к имипенему указывает на необходимость внедрения в ОРИТ препаратов с высокой антисинегнойной активностью.

На тяжесть течения заболевания и риск летального исхода, дополнительно к перечисленным ранее показателям, существенное влияние оказывало наличие у пациентов в структуре возбудителей полирезистентных штаммов микроорганизмов (БЛРС, МБЛ, MRSA) ($p<0,04$), а также выделение бактерий *Acinetobacter* spp. ($p<0,02$).

3. Анализ антибактериальной терапии

В первой группе пациентов эмпирическая АБТ была представлена одним препаратом у 32 (26%) пациентов, комбинацией двух и более препаратов - у 90 (74%). Средняя продолжительность стартовой терапии составила $8,0\pm 4,3$ суток, в подгруппе с АРАСНЕ II <10 баллов - $8,6\pm 3,2$, в сравнении с другой подгруппой - $7,3\pm 5,3$ ($p<0,08$). Во второй группе пациентов эмпирическая АБТ была представлена одним препаратом у 10 (22%) пациентов, комбинацией двух и более препаратов - у 36 (78%) пациентов. Средняя продолжительность стартовой терапии составила $10,3\pm 6,9$ суток.

В качестве препаратов выбора эмпирической АБТ пациентов с внебольничным перитонитом наиболее часто использовались следующие: цефтриаксон (19%), ципрофлоксацин (13,4%), амикацин (13,4%) и метронидазол (34,5%). Во второй группе - метронидазол (34,4%), амикацин (15,6%), ципрофлоксацин (12,5%), имипенем (8,3%), цефтриаксон (7,4%) (табл. 3).

При внебольничных перитонитах в монотерапии чаще всего использовались цефазолин (18,8%), моксифлоксацин (28%) и эртапенем (25%). При нозокомиальных - цефоперазон/сульбактам (30%) и имипенем (40%).

Таблица 3

Частота выбора АМП для эмпирической терапии

Препарат	Внебольничные		Нозокомиальные	
	n	%	n	%
Ампициллин	2	0,8	0	0
Амоксициллин/клавуланат	1	0,4	3	3,1
Цефазолин	10	4	1	1
Цефтриаксон	47	19	7	7,4
Цефотаксим	9	3,6	5	5,2
Цефепим	1	0,4	3	3,1
Цефоперазон	0	0	2	2,1
Цефоперазон/сульбактам	1	0,4	4	4,2
Эртапенем	8	3,3	0	0
Гентамицин	7	2,8	2	2,1
Амикацин	33	13,4	15	15,6
Ципрофлоксацин	33	13,4	12	12,5
Моксифлоксацин	9	3,6	0	0
Имипенем	1	0,4	8	8,3
Меропенем	0	0	1	1
Метронидазол	85	34,5	33	34,4
Всего	247	100	96	100

В первой группе эмпирическая АБТ двумя препаратами наиболее часто была представлена комбинацией ципрофлоксацин+метронидазол (44,5%), цефтриаксон + метронидазол (29,7%). Во второй группе - ципрофлоксацин + метронидазол (38%) и имипенем + метронидазол (19%).

Трехкомпонентная терапия у пациентов с внебольничным и нозокомиальным перитонитом наиболее часто включала цефтриаксон, аминогликозиды и метронидазол – 75% и 33,3% пациентов соответственно.

Существенной разницы в назначении АМП у пациентов с внебольничным перитонитом с разной тяжестью состояния и нозокомиальным перитонитом не наблюдалось (рис. 5).

Клинический эффект стартовой АБТ наблюдался у 56,5% пациентов с внебольничным перитонитом, в подгруппе с АРАСНЕ II <10 - у 72,5%, с АРАСНЕ II >10 - у 36% (p<0,005). Смена АМП проводилась у 37,7% пациентов. В подгруппе с АРАСНЕ II <10 баллов повторный курс АБТ назначался в 32% случаев, с АРАСНЕ II >10 баллов – в 45,3%. Последующие схемы АМП мало отличались по составу от стартовых.

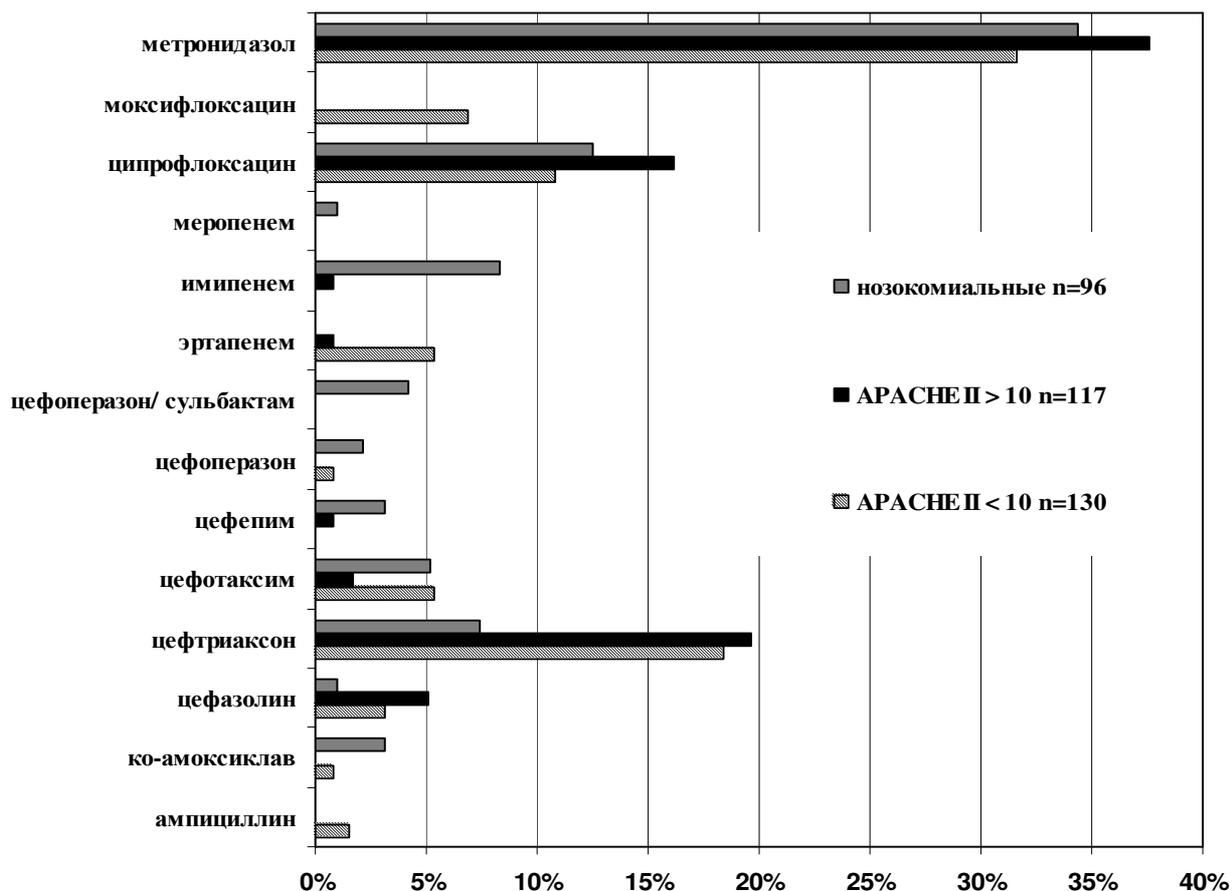


Рис. 5. Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия перитонита

Эмпирическая стартовая АБТ была адекватной у 32,8% пациентов, то есть соответствовала спектру и чувствительности выделенных возбудителей, неадекватной - у 28,7%, и часто включала ампициллин, цефазолин, аминогликозиды. У 38,5% (47) пациентов оценить адекватность не представлялось возможным (возбудитель не был выделен), но клиническая эффективность наблюдалась у 29 из 47 пациентов.

Во второй группе эмпирическая АБТ лишь у 13% пациентов была эффективной и приводила к выздоровлению. Смена АМП потребовалась 87% пациентов. Последующие схемы АМП мало отличались по составу от стартовых.

Адекватность эмпирической стартовой АБТ согласно микробиологическим результатам отмечена у 8,7% пациентов, неадекватность - у 80,4%. Оценить адекватность терапии не представлялось возможным у 10,9% (5), но клиническая эффективность наблюдалась у 2 из 5 пациентов.

В обеих группах пациентов неадекватная АБТ явилась предиктором летального исхода ($p < 0,001$).

Выводы

1. Пациенты с перитонитом составили от 7 до 10% всех госпитализированных в ОРИТ многопрофильных стационаров (СОКБ – 8,5 – 10,1%, КБСМП – 7,2 - 8,2% в зависимости от года исследования).
2. Значимыми факторами риска неблагоприятного исхода у пациентов с перитонитом являются: АРАСНЕ II >10 баллов ($p < 0,0001$); осложнения перитонита ($p < 0,0001$); выделение *Acinetobacter* spp. ($p < 0,02$), продуцентов БЛРС и МБЛ ($p < 0,0001$); длительность пребывания в ОРИТ ($p < 0,0001$); количество релапаротомий ($p < 0,05$); неадекватная АБТ ($p < 0,001$).
3. При внебольничном перитоните преобладала смешанная аэробно-анаэробная флора (аэробы: *Enterobacteriaceae* (*E.coli* - 36%, *Klebsiella* spp. – 7,5%) (БЛРС+ 25%), *Enterococcus* spp. 27,2%; анаэробы: *Bacteroides* spp. – 52%, *Prevotella* spp. – 23%).
При нозокомиальном перитоните преобладала аэробная флора (*Enterobacteriaceae* (*E.coli* - 20% (БЛРС+ 69%), *Klebsiella* spp. – 8,9% (БЛРС+ 57%)), *Enterococcus* spp. - 21,5%, *S.aureus* - 12,6% (MRSA 80%), ГОНБ (*P.aeruginosa* - 15,3% (МБЛ 42%), *Acinetobacter* spp. - 11,4%)).
4. При внебольничном перитоните:
 - у пациентов с АРАСНЕ II <10 баллов наибольшей активностью в отношении штаммов *Enterobacteriaceae* обладали амоксициллин/клавуланат (90,7%), ципрофлоксацин (92,6%), ЦС III-IV (95%), имипенем (100%);
 - у пациентов с АРАСНЕ II >10 баллов наибольшей активностью в отношении штаммов *Enterobacteriaceae* обладал имипенем (100%), меньшей активностью – амоксициллин/клавуланат (88,2%), ципрофлоксацин (65%) и ЦС III-IV (76%); в отношении *Enterococcus* spp. - ванкомицин (100%) и ампициллин (82%), меньшей активностью - ципрофлоксацин (63%) и гентамицин (63%).
5. При нозокомиальном перитоните в отношении штаммов *Enterobacteriaceae* наибольшей активностью обладал имипенем (96,8%), меньшей - ципрофлоксацин (58,6%), амоксициллин/клавуланат (43,2%), ЦС III-IV (38%); в отношении штаммов *P.aeruginosa* наибольшей активностью обладал цефтазидим (41,7%), наименьшей - цефепим - 0%, активность имипенема составила 25%; в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. активен только имипенем (89%); в отношении штаммов *Enterococcus* spp. активен ванкомицин (100%), менее активен ампициллин (68%); активность ванкомицина в отношении штаммов *S.aureus* составила 100%.

6. Эмпирическая АБТ перитонитов в ОРИТ в стационарах г. Смоленска в изучаемых группах пациентов была сравнима. Назначение цефазолина, ампициллина и аминогликозидов было неэффективным.

Практические рекомендации

1. Для стартовой терапии внебольничного перитонита в ОРИТ стационаров г. Смоленска у пациентов с тяжестью состояния АРАСНЕ II <10 баллов рекомендуется использование цефалоспоринов III-IV в сочетании с метронидазолом или использование ингибиторозащищенных аминопенициллинов.
2. Для стартовой терапии внебольничного перитонита в ОРИТ стационаров г. Смоленска у пациентов с тяжестью состояния >10 баллов рекомендуется использование ингибиторозащищенных аминопенициллинов или использование карбапенемов без антисинегнойной активности.
3. Для стартовой терапии нозокомиального перитонита в ОРИТ стационаров г. Смоленска у пациентов рекомендуется использование карбапенемов с антисинегнойной активностью в сочетании с ванкомицином или линезолидом (при риске выделения MRSA).
4. Для стартовой терапии нозокомиального перитонита в ОРИТ стационаров г. Смоленска у пациентов рекомендуется ограничить применение цефалоспоринов III-IV и фторхинолонов только микробиологическим подтверждением чувствительности выделенных возбудителей.
5. Для стартовой терапии перитонита у пациентов в ОРИТ не рекомендуется использование аминогликозидов, ампициллина, цефазолина.
6. В рамках циклов повышения квалификации хирургов и анестезиологов-реаниматологов рекомендуется уделять больше внимания вопросам локального микробиологического мониторинга инфекций и рационального выбора эмпирической антибактериальной терапии пациентов с перитонитом в условиях ОРИТ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Зузов С.А.** Осложненная интраабдоминальная инфекция в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / **С.А. Зузов**, О.И. Кречикова, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов, М.М. Петрова // Материалы IX Международного конгресса МАКМАХ/BSAC по антимикробной терапии. - Москва, 2007. - С.22.
2. **Зузов С.А.** Особенности антибактериальной терапии перитонитов в условиях ОРИТ КБСМП г. Смоленска / **С.А. Зузов**, М.М. Петрова, Р.С. Козлов, В.И. Рыбаков, О.И. Кречикова, Н.В. Иванчик // Клиническая больница скорой медицинской помощи (к 110-летию основания). -

- Смоленск, 2007. – С.184-88.
3. **Зузов С.А.** Практика антибактериальной терапии осложненной интраабдоминальной инфекции в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. / **С.А. Зузов, М.М. Петрова** // Материалы XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2008. - С.131.
 4. **Зузов С.А.** Оценка эффективности эмпирической антибактериальной терапии пациентов с осложненной интраабдоминальной инфекцией в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / **С.А. Зузов, М.М. Петрова, Р.С. Козлов, О.И. Кречикова, Н.В. Иванчик** // Материалы XI Всероссийского конгресса анестезиологов и реаниматологов. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 534-5.
 5. **Зузов С.А.** Анализ этиологии нозокомиальных и внутрибольничных интраабдоминальных инфекций у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара. / **С.А. Зузов, М.М. Петрова, О.И. Кречикова** // **Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия.** - 2009. – Т. 11. - № 4. – С. 348-55.
 6. **Зузов С.А.** Фармакоэпидемиология антибактериальной терапии осложненных интраабдоминальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии / **С.А. Зузов, М.М. Петрова, Р.С. Козлов** // Материалы XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2009. - С.597-8.

Список сокращений

АБТ	антибактериальная терапия
АМП	антимикробный препарат
БЛРС	бета-лактамазы расширенного спектра
ГОНБ	грамотрицательные неферментирующие бактерии
КБСМП	клиническая больница скорой медицинской помощи
МАКМАХ	Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
МБЛ	метало бета-лактамазы
МПК	минимальная подавляющая концентрация
НИИАХ	научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
СОКБ	Смоленская областная клиническая больница
ЦНИЛ	Центральная научно-исследовательская лаборатория
ЦС	цефалоспорины
MRSA	метициллинорезистентные <i>Staphylococcus aureus</i>