

УДК: 615.33:616-078:616.12-007.2-053.2-089

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР И ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ХИРУРГИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Н.В. Кривобоков, С.Н. Бойко, С.П. Списаренко, Н.И. Витковская, А.С. Головенко, Я.П. Труба, В.В. Лазоришинец  
ГУ "Институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М.Амосова" АМН Украины, Киев

### РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются вопросы микробиологического мониторинга, и рациональной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии при кардиохирургических операциях у детей младшей возрастной группы и новорожденных. Представлены результаты микробиологического исследования и чувствительность разных штаммов к антибактериальным препаратам, изучено наиболее рациональное применение их при лечении врожденных пороков сердца.

**Ключевые слова:** микробиологический мониторинг, антибиотикопрофилактика, антибиотикотерапия, интенсивная терапия.

### SUMMARY

The questions of the microbiological monitoring, rational antibiotic prophylaxis and antibiotic therapy in cardiac surgery operations for the newborns and infants are examined in the article. The results of microbiological research and sensitivity of different cultures to antibacterial drugs are reviewed and the most rational applications are studied in supporting treatment of congenital heart-diseases.

**Keywords:** microbiological monitoring, antibiotic prophylaxis and antibiotic therapy, intensive care.

Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов (МО), характеризуются длительным течением, что увеличивает продолжительность пребывания пациента в ОРИТ, ухудшает прогноз, повышает уровень летальности и финансовые затраты.

В публикациях Kollef M. и соавт. [1], среди факторов риска госпитальной летальности неадекватная антибактериальная (АБ) терапия занимает первое место, опережая полиорганную дисфункцию, онкологические заболевания, пожилой возраст пациентов и т.д.

В современных представлениях о патогенезе инфекционных заболеваний все более значимое место занимает иммунопатогенез, который предусматривает взаимоотношение факторов микро- и макроорганизма, свойств МО, способных не только укрываться от иммунного ответа, но и модифицировать его [2].

Благодаря слабой сопротивляемости организма, МО поддерживают вялотекущий процесс, что приводит к назначению новых комбинаций АБ средств, которые еще больше подавляют и без того ослабленную иммунную реактивность [3].

Операции у пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) по потребности в антибиотикопрофилактике (АП) относятся к чистым и условно чистым. Факторами риска послеоперационных инфекций, являются: у детей раннего возраста характерна морфофункциональная незрелость дыхательного тракта и его регуляция, а также неустановившийся микробиоциноз слизистых верхних дыхательных путей; продолжительность операции больше двух часов, травматичность, применение кортикостероидов, гемотрансфузии, значительное применение катетеров и других инвазивных манипуляций, присутствие прежних инфекций и другие [4].

Основной целью АП есть создание адекватной концентрации в плазме крови и тканях определенного антибиотика на протяжении всей операции и на определенное время после операции. Согласно нормативной документации МЗ Украины в кардиоторакальной и сосудистой хирургии рекомендована АП цефалоспорины 1-2 генерации [4]. В результате исследований не выявлено преимуществ более длительной, чем на протяжении 24-48 часов, АБ профилактики у пациентов после кардиоторакальных операций. Рост количества полирезистентных штаммов МО и связанное с ним количество инфекционных осложнений в ОРИТ в последние годы заставляют пересмотреть тактику АП и антибиотикотерапии (АТ) у кардиохирургических пациентов.

**Цель работы:** изучить и оптимизировать послеоперационную антибиотикопрофилактику и антибиотикотерапию у пациентов при хирургическом лечении врожденных пороков сердца.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ГУ «Национальный Институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М.Амосова» АМН Украины проведены микробиологические исследования у 347 пациентов с врожденными пороками сердца с 2007 по 2009 годы, у которых на до- или (и) послеоперационном этапах набирались посевы клинического материала (зев, нос, рана и др.) и отдельно бакпосевы крови. Всего взято 1029 посева.

Посев материала для выделения МО, а также их идентификацию проводили по общепринятой схеме с использованием системы Walkaway-40. Использовались стандартизированные методы исследования чувствительности диско-диффузным методом в соответствии с рекомендациями NCCLS на агаре Мюллер-Хинтон, что позволяет отнести МО к одной из категории чувствительности, со следующим набором дисков: цефазолин, цефуроксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим, сульперазон, имипенем, ванкомицин, тейкопланин, амикацин, нетилимицин, цiproфлоксацин, офлоксацин, фосфомицин и др. В лаборатории используют классические унифицированные методы выделения и идентификации МО из биологического материала с использованием широкого спектра питательных сред, которые позволяют идентифицировать МО родов: энтеробактерий, неферментирующих грамотригативных палочек, стафилококков, стрептококков, грибов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении результатов микробиологического исследования было установлено, что в период с 2007 по 2009 гг. на дооперационном этапе в 100% (347 пациентов) случаев клинический материал был нестерильным (нос, зев, пупочный катетер), и только в 13% (45 пациентов) была нестерильная гемокультура.

Клинический материал представляет важное значение в диагностике МО из носа, зева, кожи и др., т.к. большая часть этих МО является условно-патогенными, и при попадании в другую среду обитания вызывает нарушения в организме.

Из таблицы 1 следует, что за этот период наиболее часто выявляемой микрофлорой в клиническом материале из **грамм "+"** кокков являются: *St.epidermidis* (тенденция к уменьшению) и *Enterococcus spp.* Из **грамм "-"** палочек были *E.coli* (тенденция к уменьшению), *Enterobacter spp.* и постепенное увеличение количества позитивных результатов с синегнойной палочкой.

Очень важное значение имеет определение МО в крови как на дооперационном этапе, так и после, что может говорить о присоединении внутрибольничной инфекции.

Таблица 1

## Микробный пейзаж культур, выделенных с клинического материала

Название м/о	2007		2008		2009	
	Всего	%	Всего	%	Всего	%
<b>Грам(+) кокки, из них:</b>	<b>559</b>	<b>59,6</b>	<b>469</b>	<b>63,3</b>	<b>337</b>	<b>57,6</b>
S.aureus	36		37		32	
S.epidermidis	390		233		127	
Enterococcus spp.	107		169		162	
Streptococcus spp.	26		30		16	
<b>Грам(-) палочки, из них:</b>	<b>280</b>	<b>29,9</b>	<b>205</b>	<b>27,7</b>	<b>196</b>	<b>33,5</b>
E.coli	95		23		43	
Enterobacter spp.	76		76		55	
Proteus	-		1		-	
Serratia	-		1		1	
Klebsiella	6		7		3	
Citrobacter	4		4		1	
Ps.aeruginosa	55		69		73	
Acinetobacter	30		17		17	
Moraxella	6		3		3	
Alcaligenes faecalis	8		4		8	
<b>Др. грибы рода Candida</b>	<b>99</b>	<b>10,5</b>	<b>67</b>	<b>9</b>	<b>52</b>	<b>8,9</b>
ВСЕГО:	938	100,0	741	100,0	585	100

Таблица 2

## Микробный пейзаж культур, выделенных из крови.

Название м/о	2007		2008		2009	
	Всего	%	Всего	%	Всего	%
<b>Грам(+) кокки, из них:</b>	<b>86</b>	<b>73,5</b>	<b>57</b>	<b>55,3</b>	<b>87</b>	<b>71,3</b>
S.aureus	2		7		8	
S.epidermidis	70		40		60	
Enterococcus spp.	12		10		16	
Streptococcus spp.	12	2	2		3	
<b>Грам(-) палочки, из них:</b>	<b>18</b>	<b>15,4</b>	<b>25</b>	<b>24,3</b>	<b>21</b>	<b>17,2</b>
E.coli	5		2		2	
Enterobacter spp.	7		9		13	
Proteus	-		-		-	
Serratia	-		-		-	
Klebsiella	-		1		-	
Citrobacter	-		-		-	
Ps.aeruginosa	2		6		3	
Acinetobacter	3		5		2	
Moraxella	1		2		1	
Alcaligenes faecalis	-		-		-	
<b>Др. грибы рода Candida</b>	<b>24</b>	<b>11,1</b>	<b>21</b>	<b>20,4</b>	<b>14</b>	<b>11,4</b>
ВСЕГО:	127	100,0	103	100,0	122	100,0

В таблице 2 видно, что из **грамм**"+" МО отмечалось увеличение S.aureus, Enterococcus spp; из **грамм** "-" уменьшение E.coli, тенденция к увеличению Enterobacter spp. Всего по результатам гемокультуры из 114 пациентов у 26 (22,8%) человек выявлена как грамнегативная (Гр(-)) палочковая или грампозитивная (Гр(+)) кокковая микрофлора, из них 15 (13,1%) пациентов (до 1 года) поступили в клинику с бактериемией, а у 11 (9,6%) человек присоединилась вторичная внутригоспитальная суперинфекция.

Представляют интерес данные, полученные при МБИ дрожжеподобных грибов рода Candida. К 2009 г. отмечалось значительное снижение доли данных МО в эпидемиологической обстановке клиники в среднем в 2,2 раза по сравнению с предыдущими годами.

Всего по результатам клинического материала и гемокультуры наиболее патогенными возбудителями, в результате нашего исследования, являлись штаммы Enterococcus faecalis и S.aureus. Подобная микробиологическая картина определялась и при верификации МО у пациентов, умерших от сепсиса, у которых в 64,3% случаев причиной септического процесса был Enterococcus

faecalis, в 23,8% случаев - S.aureus, и в 12,1% - Acinetobacter и Moraxella.

Всем больным ранее применялась наиболее эффективная схема АБ терапии септических состояний - сочетание цефалоспоринов III поколения (фортум) и аминогликозидов III поколения (амикацин) с обязательным назначением противомикробных препаратов (дифлюкан) и пробиотиков. Чувствительность выявленной микрофлоры к АБ препаратам по данным посевов за 2009 г. представлена в табл.3.

Таблица 3

## Чувствительность Гр(-) палочковой и Гр(+) кокковой флоры к основным антибактериальным препаратам за 2009 г.

№ п/п	Название АБ препарата	гр.(+)коки чувствительность, %	гр.(-)палочки чувствительность, %
1	Нетилмицин	78,2	57,4
2	Амикацин	71,4	73,8
3	Цефазолин	52,8	11,1
4	Цефуроксим	53,5	26,0
5	Цефтазидим	41,5	46,9
6	Цефоперазон	61,9	42,1
7	Сульперазон	69,9	61,9
8	Цефепим	49,2	39,1
9	Цефтриаксон	54	34,5
10	Ципрофлоксацин	76,6	82,3
11	Офлоксацин	52,1	78,5
12	Рифампицин	72,1	2,8
13	Имипенем	72,7	91,6
14	Ванкомицин	100,0	-
15	Тейкопламин	100,0	-
16	Линезолид	100,0	-
17	Фосфомицин	91,6	73,6

В 2009 г. Гр(-) палочковая флора проявляла довольно низкую чувствительность к цефалоспорином I-II поколения (11,1 и 26,0 соответственно). Таким образом, в настоящее время цефалоспорины I-II поколения утратили свое значение для АП и тем более при лечении госпитальных инфекций. К цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон) чувствительность выделенных МО находилась в пределах 34,5-61,9 (лучше к гр(+) коккам).

Подобную эффективность цефалоспоринов III поколения можно связать с их относительной стабильностью к повышенной продукции б-лактамаз госпитальными штаммами МО, длительным периодом полувыведения.

Препаратом выбора для АП остается комбинированный защищенный цефалоспориновый антибиотик 3-го поколения сульперазон (сульбактам+цефоперазон), который действует на чувствительные МО в стадии активного размножения путем угнетения биосинтеза мукопептида клеточной мембраны МО. Биохимические исследования на безклеточных бактериальных системах выявили наличие у сульбактама способности к необратимому угнетению важнейших б-лактамаз, продуцируемых МО, резистентными к б-лактамам антибиотикам. Потенциал сульбактама относительно предупреждения деструкции пенициллинов и цефалоспоринов подтвержден в МБИ на целостных штаммах резистентных МО, в которых сульбактам продемонстрировал выраженный синергизм с пенициллинами и цефалоспорином. Поскольку сульбактам также связывается с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, чувствительные МО становятся более восприимчивыми к действию сульбактама/цефоперазона, чем к действию одного цефоперазона.

В последнее время в научной литературе приводятся примеры того, что на фоне терапии цефалоспорином происходит селекция различных микробных штаммов и их вовлечение в инфекционный процесс [5].

Согласно нашим данным к цефалоспорино IV поколения Максипиму (цефепиму) чувствительность к 2009 году снизилась до: гр.(+) кокковой флоры 49,2% и гр.(-) палочковой 39,1%.

В группе аминогликозидов наиболее действенным препаратом по отношению как к Гр(-), так и к Гр(+) микрофлоре является Амикацин, чувствительность к которому за последние годы остается на высоком уровне и составляет 71,4% и 73,8% соответственно. Одним из механизмов устойчивости микрофлоры к аминогликозидам является механизм образования ферментов, способных видоизменять структуру антибиотика путем ацетилирования или фосфорилирования. Однако, чувствительность Гр(+) кокковой флоры к этому АБ препарату оставалась высокой на протяжении всего периода исследования. Подобные показатели высокой чувствительности Гр(+) кокковой флоры и Гр(-) флоры к Амикацину (в сравнении с аминогликозидами I поколения) объясняются его устойчивостью к бактериальным ферментам и способностью подавлять рост бактерий при концентрации препарата ниже минимальной пороговой концентрации или даже при отсутствии его в крови после выведения[3]. Это, несомненно, может определять его значимость в терапии септических состояний, вызванных Гр(-) и Гр(+) МО как препарата, используемого в режиме АТ. Однако, во избежание роста резистентности микрофлоры к аминогликозидам III поколения, Амикацин следует назначать в случаях тяжелого септического процесса и при наличии избирательной чувствительности к этому препарату. Нетромицин показал хорошую чувствительность к гр.(+) коккам - 78,2%, а к гр.(-) палочкам - 57,4%.

Зарекомендовали себя АБ препараты из группы фторхинолонов, такие как ципрофлоксацин, которые также можно использовать для АТ. По нашим данным к гр.(+) коккам чувствителен в 76,6%, а к гр.(-) палочкам - в 82,3%.

Карбопенемы тоже занимают важное значение, особенно для АТ септических состояний при определенной и доказанной чувствительности, гр.(+) кокки полностью чувствительны к ванкомицину и тейкопламину, но при этом не чувствительны к гр.(-) палочкам.

За исследуемый период чувствительность Гр(+) и Гр(-) МО к имипенему определялась в пределах 72,7-91,6% соответственно (табл. 3). По сравнению с результатами 2005-2006 гг. она остается высокой, что позволяет говорить о рациональном использовании данных АБ препаратов, без развития резистентности микробиологической флоры.

Структурный аналог пирувата фосфонола - фосфомицин, с хорошей чувствительностью к Гр(+) - 91,6% и Гр(-) - 73,6% также применяется для АТ.

АТ, равно как и иммунодефицитные состояния у детей, может приводить к контаминации организма оппортунистической флорой, чаще всего - грибковой. В структуре грибковых инфекций основное место занимают различные штаммы *Candida* - 78%[5]. Следует отметить, что системный кандидоз приводит к наиболее высокому уровню смертности (40%) среди десяти основных наиболее опасных патогенов крови.

По данным наших исследований 7,7% пациентов имели положительные посевы на грибковую флору. Для профилактики и лечения заболеваний, вызванных грибами рода *Candida*, мы использовали флуконазол (дифлюкан и др.), который является представителем

триазольных противогрибковых препаратов, мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке гриба и оказывает высокоспецифическое действие на грибковые ферменты. Он обладает низкой токсичностью и высокой клинической эффективностью, что делает его препаратом выбора для профилактики кандидозов у детей младшей возрастной группы.

Для лечения септических состояний, вызванных грибами рода *Candida*, мы использовали Кансидас и Вифенд. Каспофунгин - представитель нового класса противогрибковых средств, эхинокандинов; он ингибирует синтез б-(1,3)-D-глюкана - важнейшего компонента клеточной стенки многих рифомицетов и дрожжей. В клетках млекопитающих б-(1,3)-D-глюкан не присутствует. Вориканазол (вифенд) обладает широким спектром противогрибковой активности в отношении *Candida* spp. (включая резистентные к флуконазолу *C.kruzei* и резистентные штаммы *C.glabrata* и *C.ablicans*), а также фунгицидной активности в отношении всех исследованных видов *Aspergillus* spp. и других патогенных грибов. Механизм действия связан с ингибированием зависящего от цитохрома P450 14a-стерин-деметелирования, основного звена биосинтеза эргостерина у грибов.

При развитии инфекционных осложнений у детей периода новорожденности и раннего возраста обнаруживаются признаки нарушения иммунного гомеостаза, в поддержании которого несомненную роль играет условно-патогенная микрофлора, высеваемая у младенцев из первичных дооперационных клинических материалов (зев, нос, кожа, пупочная ранка и т.д.). И поэтому, огромную роль мы придаем обработке различных локусов растворами антисептиков (хлоргексидин, декасан и др.).

#### ВЫВОДЫ

1. Изучение микробиологической флоры поступивших пациентов в совокупности с проведением микробиологического мониторинга госпитальной флоры дает возможность проводить адекватную эмпирическую антибиотикопрофилактику и рациональную антибиотикотерапию септических осложнений.

2. С целью адекватной антибиотикопрофилактики рационально применение комбинированного защищенного цефалоспоринового антибиотика 3-го поколения (например Сульперазона).

3. Для эмпирической антибиотикотерапии до получения антибиотикограммы рекомендуется использование комбинации б-лактаманного антибиотика (Тиенама), аминогликозида (Амикацина) и противогрибкового препарата (Флуконазола).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J.* Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections // *Chest* - 1999.- Vol.115.- P. 462-474.
2. *Новиков Д.К.* Противобактериальный иммунитет. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2002, 2: 7-12.
3. *Archibald L., Phillips L., Monnet D.* Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit // *Clin. Infect. Dis.*- 1997.- Vol.24.- P. 211-215.
4. МЗ Украины, ПРИКАЗ №502 от 29.08.2008.
5. *Стручанский Л.С.* Антибактериальная терапия: Практич. руководство. - М.: Медицина, 2000.- 206 с.

Поступила 17.09.2009