

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХОЛАНГИОГЕННОМ СЕПСИСЕ С УЧЁТОМ РЕГИОНАЛЬНОГО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ



Садуллаев Мухаммад Мусурмон угли

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

РЕГИОНАЛ МИКРОБИОЛОГИК МАНЗАРАНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ХОЛАНГИОГЕН СЕПСИСДА БОШЛАНҒИЧ ЭМПИРИК АНТИМИКРОБ ТЕРАПИЯСИНИНГ ДИФФЕРЕНЦИАЛ АЛГОРИТМИ

Садуллаев Мухаммад Мусурмон ўғли

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

DIFFERENTIATED ALGORITHM OF EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY IN CHOLANGIOGENIC SEPSIS BASED ON REGIONAL MICROBIOLOGICAL PROFILE

Sadullaev Muhammad Musurmon ugli

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Мақсад - холангиоген сепсисда бошланғич эмпирик антимикроб терапиясининг дифференциал алгоритмини ишлаб чиқиш ва унинг самарадорлигини баҳолаш. Материал ва усуллар. Худудий микробиологик манзара таҳлили асосида уч даражали АБТ алгоритми ишлаб чиқилди. Самарадорлик асосий гуруҳда (93 та бемор) стандарт АБТ олган қиёсий гуруҳ (75 та бемор) билан таққосланди. Натижалар. Алгоритм қўлланилиши диагноз қўйилишидан АБТ бошлангунга қадар вақтни $4,8 \pm 0,8$ дан $1,4 \pm 0,3$ соатга қисқартиришга ($p < 0,001$) ва бошланғич эмпирик терапиянинг етарлилигини 56,0% дан 87,1% га оширишга ($p < 0,001$) имкон берди. PK/PD хусусиятларининг β -лактамлар узун инфузияси орқали оптимизацияси беморларнинг 87,4% да $T > MIC > 50\%$ га эришишга имкон берди (стандарт юбориш билан 54,8% га нисбатан). Деэскалация терапия беморларнинг 34,4% да ўтказилди (қиёсий гуруҳда 14,7%). Хулоса. Ишлаб чиқилган алгоритм бошланғич эмпирик АБТ сифатини сезиларли яхшилашни таъминлайди.

Калим сўзлар: холангиоген сепсис, эмпирик антимикроб терапия, дифференциал алгоритм, ESBL, фармакокинетика, деэскалация.

Abstract. Objective - to develop and evaluate the efficacy of a differentiated empirical antimicrobial therapy algorithm in cholangiogenic sepsis. Materials and methods. A three-level antibiotic therapy algorithm was developed based on regional microbiological profile analysis. Its efficacy was assessed in the main group (93 patients) compared to the comparison group (75 patients) receiving standard therapy. Results. Algorithm application reduced time from diagnosis to antibacterial therapy initiation from 4.8 ± 0.8 to 1.4 ± 0.3 hours ($p < 0.001$) and increased adequacy of starting empirical therapy from 56.0% to 87.1% ($p < 0.001$). Optimization of PK/PD characteristics through extended infusion of β -lactams allowed achieving $T > MIC > 50\%$ in 87.4% of patients versus 54.8% with standard administration. De-escalation was performed in 34.4% of patients versus 14.7% in the comparison group. Conclusion. The developed algorithm provides substantial improvement in the quality of starting empirical therapy.

Key words: cholangiogenic sepsis, empirical antimicrobial therapy, differentiated algorithm, ESBL, pharmacokinetics, de-escalation.

Введение. Стартовая эмпирическая антимикробная терапия, начинаемая в первые часы от момента установления диагноза холангиогенного сепсиса, является одним из важнейших компонентов комплексного лечения и в значительной степени определяет его исход. Согласно концепции «золотого часа», своевременное (не позднее 1 часа от момента установления диагноза тяжёлого сепсиса) начало адекватной антибактериальной

терапии повышает вероятность выживания больных на 6–8% за каждый час задержки.

Однако традиционный подход к выбору стартовой эмпирической терапии, основанный на стандартных схемах без учёта индивидуальных факторов риска и регионального микробиологического профиля, нередко оказывается недостаточно эффективным. В условиях прогрессивно нарастающей распространённости полирезистентных штаммов микроорганизмов (ESBL-

продуцентов, карбапенем-резистентных энтеробактерий) становится принципиально необходимой разработка дифференцированного подхода к стартовой эмпирической терапии, учитывающего как тяжесть заболевания, так и индивидуальные факторы риска инфекции, вызванной полирезистентной флорой.

Цель исследования. Разработать и оценить клиническую эффективность дифференцированного алгоритма стартовой эмпирической антимикробной терапии при холангиогенном сепсисе с учётом регионального микробиологического профиля.

Материалы и методы исследования. На основании анализа регионального микробиологического профиля возбудителей холангиогенного сепсиса (изучен у 168 больных, обсуждался в предыдущих публикациях) с выявленной высокой распространённостью ESBL-продуцентов (51% *E. coli* и 55% *K. pneumoniae*) и карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* (4–8%), а также с учётом международных рекомендаций (Tokyo Guidelines 2018, IDSA Guidelines, Surviving Sepsis Campaign 2021) разработан дифференцированный трёхуровневый алгоритм стартовой эмпирической антимикробной терапии.

Эффективность разработанного алгоритма оценена в основной группе из 93 больных холангиогенным сепсисом, которым стартовая эмпирическая антимикробная терапия назначалась согласно разработанному алгоритму, в сравнении с 75 больными группы сравнения, получавшими

стандартную эмпирическую терапию по действовавшему в период 2018–2020 гг. протоколу. Основные изучаемые показатели включали время от установления диагноза до начала антибактериальной терапии, адекватность стартовой эмпирической терапии (соответствие применённой схемы выделенной микрофлоре), частоту деэскалации и эскалации терапии по результатам микробиологического исследования, длительность антимикробной терапии.

Результаты исследования. Разработанный нами дифференцированный алгоритм стартовой эмпирической антимикробной терапии предусматривает четыре уровня выбора препаратов в зависимости от тяжести заболевания (стратификация по Tokyo Guidelines 2018) и наличия индивидуальных факторов риска инфекции, вызванной полирезистентной флорой (рис. 1).

К факторам риска инфекции, вызванной полирезистентной флорой, в нашем алгоритме отнесены: госпитализация продолжительностью более 48 часов в предшествующие 90 дней; применение антимикробных препаратов широкого спектра действия в предшествующие 90 дней; известное носительство ESBL- или карбапенемаза-продуцентов; хроническая почечная недостаточность с программным гемодиализом; иммуносупрессивные состояния; сахарный диабет с поздними сосудистыми осложнениями; возраст старше 75 лет в сочетании с тремя и более сопутствующими заболеваниями.

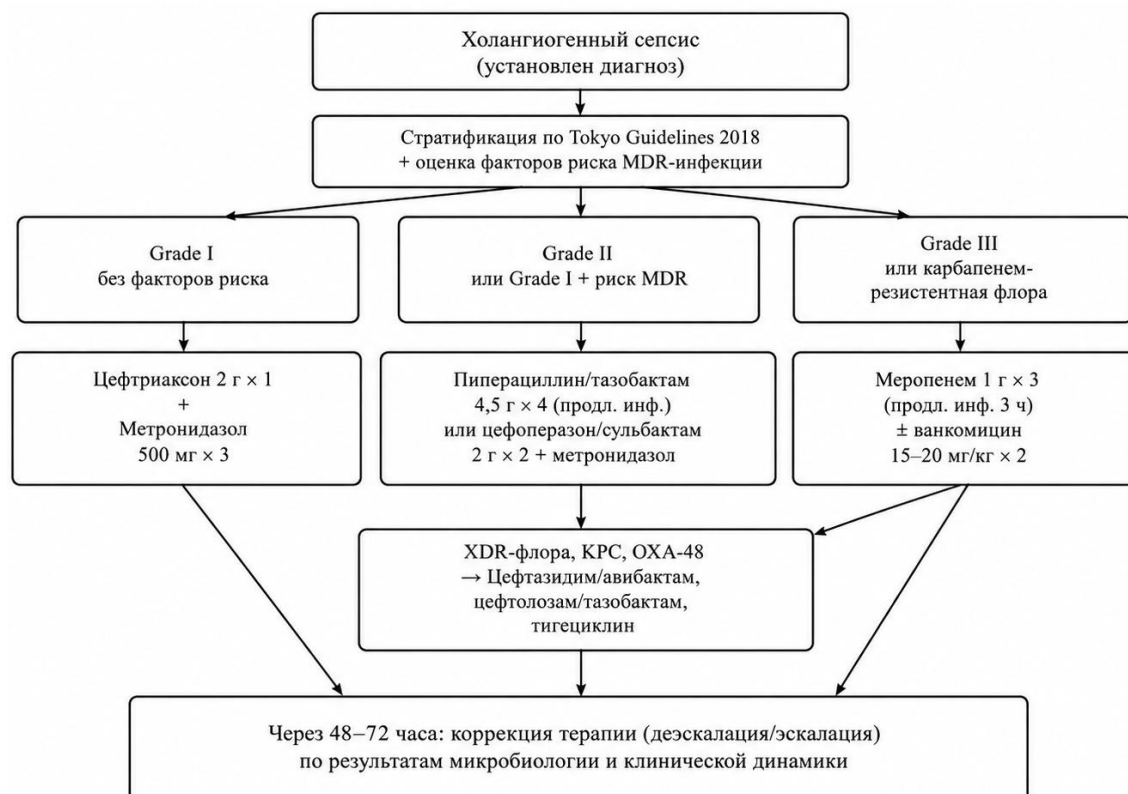


Рис. 1. Дифференцированный алгоритм стартовой эмпирической антимикробной терапии при холангиогенном сепсисе

Таблица 1. Сравнительная характеристика стартовой эмпирической АБТ в основной группе и группе сравнения

Показатель	Группа сравнения (n=75)	Основная группа (n=93)	p
Время до начала АБТ, ч ($M \pm m$)	4,8 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,3	<0,001
Адекватность стартовой АБТ, %	56,0	87,1	<0,001
Дезэскалация по результатам м/б, %	14,7	34,4	<0,01
Эскалация по результатам м/б, %	24,0	11,8	<0,05
Длительность АБТ, сут	12,8 $\pm$ 1,6	9,8 $\pm$ 1,2	<0,05
Достижение $T > MIC > 50\%$ (β -лактамы), %	54,8	87,4	<0,05
Стерилизация желчи к 14-м сут, %	72,0	89,2	<0,001

Структура применённых эмпирических схем в основной группе была следующей: цефтриаксон с метронидазолом - у 24 больных (25,8%); пиперациллин/тазобактам с метронидазолом - у 28 (30,1%); цефоперазон/сульбактам с метронидазолом - у 14 (15,1%); меропенем - у 18 (19,4%); меропенем с ванкомицином - у 6 (6,5%); цефтазидим/авибактам - у 2 (2,2%); прочие схемы - у 1 (1,1%). Эмпирическая противогрибковая терапия (флуконазол или каспофунгин) начата у 9 больных (9,7%), преимущественно с тяжёлой формой заболевания и факторами риска инвазивного кандидоза.

Применение разработанного алгоритма обеспечило значительное улучшение всех ключевых параметров качества стартовой эмпирической антимикробной терапии. Время от установления диагноза до начала эффективной АБТ сократилось с 4,8 $\pm$ 0,8 часа в группе сравнения до 1,4 $\pm$ 0,3 часа в основной группе - в 3,4 раза ($p < 0,001$), что соответствует требованиям современной концепции «золотого часа» при тяжёлом сепсисе.

Адекватность стартовой эмпирической терапии (соответствие применённой схемы выделенной микрофлоре по результатам микробиологического исследования) возросла с 56,0% до 87,1% ($p < 0,001$). Соответственно, потребность в эскалации терапии при выявлении неадекватности стартовой схемы значительно снизилась - с 24,0% больных в группе сравнения до 11,8% в основной группе ($p < 0,05$). При этом частота выполнения дезэскалации (перехода от широкоспектральной эмпирической схемы к более узкоспектральной целевой терапии) возросла с 14,7% до 34,4% ($p < 0,01$), что свидетельствует о более рациональном применении антимикробных препаратов и снижении селективного давления на формирование резистентности.

Применение режима продлённых инфузий β -лактамных антибиотиков (пиперациллин/тазобактам - в течение 4 часов, меропенем - 3 часов) у больных основной группы позволило достичь оптимального фармакокинетико-фармакодинамического параметра $T > MIC > 50\%$ у 87,4% больных против 54,8% при стандартном 30-минутном введении ($p < 0,05$), что обеспечивало

более высокую клиническую эффективность антимикробной терапии. Применение этой стратегии особенно важно у больных с тяжёлой формой холангиогенного сепсиса, у которых изменения фармакокинетики (увеличение объёма распределения, повышение клиренса) могут приводить к субтерапевтическим концентрациям препаратов в очаге инфекции.

Длительность антимикробной терапии в основной группе составила в среднем 9,8 $\pm$ 1,2 суток против 12,8 $\pm$ 1,6 суток в группе сравнения ($p < 0,05$), что отражает более раннее купирование инфекционного процесса и возможность своевременного завершения АБТ при достижении клинко-лабораторной стабилизации. Микробиологическая эффективность антимикробной терапии (стерилизация желчи к 14-м суткам) в основной группе составила 89,2% против 72,0% в группе сравнения ($p < 0,001$), что свидетельствует о значительно более полном микробиологическом контроле над инфекционным процессом.

Обсуждение. Полученные нами результаты подтверждают принципиальное значение дифференцированного, адаптированного к региональным особенностям подхода к стартовой эмпирической антимикробной терапии при холангиогенном сепсисе. Разработанная нами трёхуровневая стратификация больных, основанная на сочетании оценки тяжести по Tokyo Guidelines 2018 и индивидуальных факторов риска инфекции, вызванной полирезистентной флорой, позволяет учитывать как универсальные критерии тяжести заболевания, так и специфические для нашего региона эпидемиологические особенности - высокую распространённость ESBL-продуцентов и появление карбапенем-резистентных штаммов.

Значительное сокращение времени от установления диагноза до начала эффективной антимикробной терапии (с 4,8 до 1,4 часа) согласуется с требованиями современных международных рекомендаций (Surviving Sepsis Campaign 2021) о начале адекватной АБТ не позднее 1 часа от установления диагноза тяжёлого сепсиса. Достижение этого временного норматива потребовало не только разработки чёткого алгоритма, но и организационных усилий - обеспечения круглосуточ-

ной доступности антимикробных препаратов широкого спектра действия, обучения дежурного медицинского персонала, внедрения чек-листов и формализованных протоколов.

Особо следует отметить значительное повышение частоты выполнения деэскалации антимикробной терапии (с 14,7% до 34,4%), что отражает более рациональное и обоснованное применение антимикробных препаратов в основной группе. Деэскалация, выполненная в адекватные сроки (через 48–72 часа после начала эмпирической терапии при наличии клинической стабильности больного), не приводит к ухудшению исходов лечения и при этом обеспечивает важные дополнительные преимущества - снижение селективного давления, уменьшение риска нежелательных явлений и снижение стоимости терапии.

Выводы:

1. Разработанный дифференцированный трёхуровневый алгоритм стартовой эмпирической антимикробной терапии при холангиогенном сепсисе, основанный на стратификации больных по тяжести заболевания и наличию факторов риска полирезистентной инфекции, обеспечил сокращение времени от установления диагноза до начала АБТ с 4,8 до 1,4 часа ($p < 0,001$).

2. Применение алгоритма повысило адекватность стартовой эмпирической терапии с 56,0% до 87,1% ($p < 0,001$), частоту деэскалации - с 14,7% до 34,4% ($p < 0,01$); потребность в эскалации снизилась с 24,0% до 11,8% ($p < 0,05$).

3. Оптимизация фармакокинетико-фармакодинамических характеристик β -лактамов антибиотиков путём применения продлённых инфузий обеспечила достижение оптимального параметра $T > MIC > 50\%$ у 87,4% больных против 54,8% при стандартном введении ($p < 0,05$).

Литература:

1. Азимов М., Ризаев Ж.А., Азимов А.М. К вопросу классификации одонтогенных воспалительных заболеваний // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Т. 4, № 1(153). С. 278–282.
2. Белобородов В.Б. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами: методические рекомендации // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17, № 1. С. 52–83.
3. Гельфанд Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. и др. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2018. 168 с.
4. Ризаев Ж.А., Азимов А.М., Храмова Н.В. Госпитальные факторы, влияющие на тяжесть течения одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний и их исход // Медицина и инновации. 2021. Т. 1, № 1. С. 28–31.

5. Ризаев Ж.А., Давлятова А.А., Агабабян Л.Р. Предикторы развития материнского сепсиса // Биология ва тиббиёт муаммолари. 2023. № 6(150). С. 224–230.

6. Ризаев Ж.А., Нарзиева Д.Б., Нарзиев Н.Б. Лимфотропная антибиотикотерапия в сочетании с фитотерапией при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области // Биология ва тиббиёт муаммолари. 2023. № 1(142). С. 85–88.

7. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063–e1143.

8. Mayumi T., Okamoto K., Takada T., et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(1):96–100.

9. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304–377.

10. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50(2):133–164. doi:10.1086/649554.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ СТАРТОВОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХОЛАНГИОГЕННОМ СЕПСИСЕ С УЧЁТОМ РЕГИОНАЛЬНОГО МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Садуллаев М.М.

Резюме. Цель - разработать и оценить эффективность дифференцированного алгоритма стартовой эмпирической антимикробной терапии при холангиогенном сепсисе. Материалы и методы. На основании анализа регионального микробиологического профиля разработан трёхуровневый алгоритм АБТ. Эффективность алгоритма оценена в основной группе из 93 больных в сравнении с 75 больными группы сравнения, получавшими стандартную АБТ. Результаты. Применение алгоритма позволило сократить время от установления диагноза до начала АБТ с $4,8 \pm 0,8$ до $1,4 \pm 0,3$ часа ($p < 0,001$) и повысить адекватность стартовой эмпирической терапии с 56,0% до 87,1% ($p < 0,001$). Оптимизация РК/PD-характеристик путём продлённых инфузий β -лактамов позволила достичь $T > MIC > 50\%$ у 87,4% больных против 54,8% при стандартном введении. Деэскалация терапии выполнена у 34,4% больных против 14,7% в группе сравнения. Заключение. Разработанный алгоритм обеспечивает существенное улучшение качества стартовой эмпирической АБТ.

Ключевые слова: холангиогенный сепсис, эмпирическая антимикробная терапия, дифференцированный алгоритм, ESBL, фармакокинетика, деэскалация.