

УДК 616-089-06:616.94-022.7-085.2

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫЕ ВИДЫ ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКИМ СЕПСИСОМ

В.В. Гребенюк¹, К.А. Ковтунов², А.А. Назаров³, И.В. Чумаченко⁴

¹ Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95), ² Амурская областная клиническая больница (675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26), ³ Благовещенская городская клиническая больница (675000, г. Благовещенск, ул. Больничная, 32), ⁴ 411 Военный госпиталь (676850, г. Белогорск, ул. Набережная, 166/1)

Ключевые слова: грамотрицательные бактерии, грамположительные бактерии, грибы, микробные ассоциации.

ANTIBIOTIC-RESISTANT FORMS OF PATHOGENIC MICROFLORA IN PATIENTS WITH SURGICAL SEPSIS

V.V. Grebenyuk¹, K.A. Kovtunov², A.A. Nazarov³, I.V. Chumachenko⁴

¹ Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveschensk 675000 Russian Federation), ² Amur Regional Clinical Hospital (26 Voronkova St. Blagoveschensk 675028 Russian Federation),

³ Blagoveschensk City Clinical Hospital (32 Bolnichnaya St. Blagoveschensk 675000 Russian Federation), ⁴ 411 Military Hospital (166/1 Naberezhnaya St. Blagoveschensk 676850 Russian Federation)

Background. In developed countries, the incidence of sepsis is 200–275 cases per 100,000 of population. Annually in the United States it is recorded up to 500,000 cases of sepsis with a mortality rate of 20–50%. **Methods.** It was conducted a retrospective analysis of 363 cases of patients with surgical infections, who had been hospitalized to the City Clinical Hospital and to the Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveschensk in the 1985–2014.

Results. It was revealed the etiological role of gram-negative bacteria in patients with surgical sepsis. The role of microbial associations (*Escherichia coli* with *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and with bacteria of the genus *Proteus*) increased. The proportion of *Pseudomonas aeruginosa* increased among the sepsis pathogens (1.4 times) and fungi of the genus *Candida* (1.6 times). The number of mixed infections increased (up 16.9%).

Conclusions. The bacterial component in the etiology of surgical sepsis nowadays is characterized by a predominance of gram-negative bacteria, increasing of the frequency of microbial associations and fungi of the genus *Candida*, the predominant sensitivity of pathogens to drugs of carbapenems group (meropenem, imipenem, doripenem) and cephalosporins of III–IV generation (cefoperazone, cefepime, ceftiofime, cefotaxime).

Keywords: gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, fungi, microbial associations.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 1, p. 49–51.

По данным литературы, в настоящее время в развитых странах заболеваемость сепсисом составляет 200–275 случаев на 100 000 населения. В США ежегодно регистрируют до 500 000 случаев сепсиса с летальностью 20–50% [9]. В России же единой регистрации и учета частоты сепсиса не ведется [3]. Имеются официальные данные лишь о частоте сепсиса среди внутрибольничных инфекций. Так, в 2007 г. в нашей стране зарегистрировано 7738 случаев внутрибольничных инфекций в учреждениях хирургического профиля, основную массу (95%) среди которых составляли гнойно-септические инфекции [6].

Эмпирическая антибактериальная терапия позволяет в 1,5–2 раза снизить летальность и предотвратить развитие септического шока у пациентов [1]. Поэтому

изучение структуры и динамики антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделяемых при микробиологическом исследовании материалов, полученных от септических больных, является актуальным.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 363 историй болезни с хирургическими инфекциями пациентов, госпитализированных в городскую клиническую больницу Благовещенска и Амурскую областную клиническую больницу с 1985 по 2014 г. и получавших лечение в хирургическом, урологическом и реанимационном отделениях. В анализ включены верифицированные во время операции и подтвержденные микробиологическими методами хирургические инфекции, соответствующие диагностическим критериям сепсиса [4, 5].

Была выделена группа пациентов с хирургическим сепсисом. При изучении документов здесь фиксировались следующие осложнения: нагноение послеоперационной раны, внутрибрюшные абсцессы и воспалительные инфильтраты после операции, желчеистечение по дренажам и в свободную брюшную полость, несостоятельность холедоходуodenального анастомоза, холангит, эвентрация, кишечные свищи, госпитальные пневмонии, инфекция мочевыводящих путей, тромбоз флебит. Не учитывались случаи местного или распространенного перитонита, если очаг внутрибрюшной инфекции был ликвидирован в ходе первой операции у пациентов, течение заболевания которых не соответствовало критериям сепсиса.

Анализировались результаты микробиологического исследования перитонеального экссудата, желчи, отделяемого по дренажам, крови, раневого отделяемого, мочи, тканей и др.

Результаты исследования. Основными причинами абдоминальной хирургической инфекции оказались инфицированные формы деструктивного панкреатита (48 случаев), перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (30 случаев), острый аппендицит (20 случаев), ишемия кишечника вследствие кишечной непроходимости (24 случая), деструктивный холецистит (22 случая), несостоятельность холедоходуоденоанастомоза (8 случаев), желчеистечение в свободную брюшную полость (32 случая), острый гнойный обтурационный холангит (119 случаев). Среди причин мочевой инфекции (60 случаев) – острый и хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, доброкачественная гиперплазия предстательной железы 2–3-й стадии, нефростома и/или эпицистостома.

Гребенюк Вячеслав Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии и оперативной хирургии Амурской ГМА; e-mail: vvgrebenyuk@yandex.ru

С 1985 г. значительно изменилось соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. По результатам микробиологического исследования раневого материала с 1985 по 1996 г. в качестве этиологического фактора грамотрицательные микроорганизмы преобладали только при интестинальной форме абдоминального сепсиса и осложненной мочевого инфекции (*Escherichia coli* – 62,5%, *Pseudomonas aeruginosa* – 24,8%). К 1997 г. в этиологии хирургического сепсиса частота выявления грамотрицательных микроорганизмов возросла. В 2008 г. отмечено практически равное соотношение грамположительной и грамотрицательной флоры. С 2009 по 2014 г. зарегистрировано увеличение этиологической значимости грамотрицательных микроорганизмов. Их доля выросла за счет повышения частоты выделения из раневого содержимого и других биологических жидкостей синегнойной палочки, которая заняла 2-е место в структуре возбудителей после кишечной палочки и бактерий *Proteus* spp: с 5,5% до 2004 г. до 16,8% и более к 2014 г. Также увеличилась частота обнаружения грибов рода *Candida* – до 6% (рис.).

Отмечено возрастание числа микст-инфекций: с 1985 по 2000 г. частота их выделения варьировала от 1,7 до 2,5%, к 2007 г. возросла до 4,6% и в 2014 г. составила 16,1%. Чаще обнаруживались ассоциации кишечной палочки с золотистым стафилококком (7,7%), в моче при повторных посевах – кишечной и синегнойной палочек (10%), ассоциации с грибами рода *Candida* (6,8%) и клебсиеллами (7%).

В посевах отделяемого из брюшной полости, полученного при первой операции, также доминировала грамотрицательная флора: *E. coli* (34,5%), *Proteus* spp (в основном, *P. vulgaris* и *P. mirabilis* – 16,5%). При повторных операциях здесь преимущественно регистрировался рост *P. aeruginosa* (37,2%), *Klebsiella pneumoniae* (26,3%) и *Staphylococcus aureus* (26,5%).

Бактериологическое исследование протоковой желчи, полученной интраоперационно и эндоскопически от 150 пациентов при лечении холедохолитиаза в 1997–2014 гг., выявило наличие бактериохоллии в 92,7% случаев. Чаще высевались *E. coli*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* в виде монокультуры (20,2%), либо микст-инфекции (73,8%), чаще всего со *S. aureus*. Содержание бактерий варьировало от $1,8 \times 10^3$ до $1,27 \times 10^8$ КОЕ/г.

Наибольшая бактериальная обсемененность и разнообразие микробного пейзажа обнаружены при желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом,

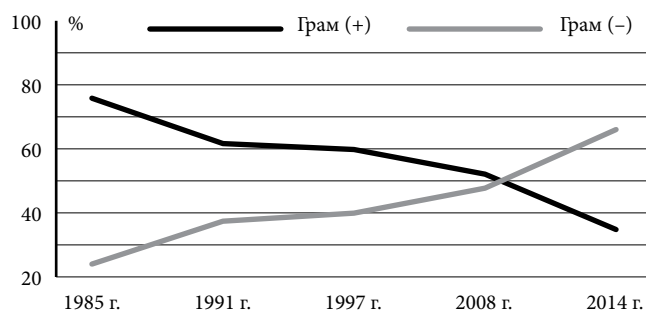


Рис. Динамика изменений микробного пейзажа у больных хирургическим сепсисом в 1985–2014 гг.

острым гнойным обтурационным холангитом, механической желтухой и тяжелым билиарным сепсисом (60 случаев). При этом не отмечено зависимости между уровнем бактериальной обсемененности желчи и морфологическими изменениями стенки желчного пузыря. Микрофлора протоковой желчи практически всегда соответствовала таковой пузырной желчи, монокультуры были выделены всего в 18% наблюдений. Анаэробная культура (*Clostridium perfringens*) была обнаружена у одной пациентки с флегмонозным калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом с рубцовым папиллостенозом и гнойным обтурационным холангитом. Наиболее частыми представителями бактериальной микрофлоры желчи при тяжелом билиарном сепсисе (как и при абдоминальном) были грамотрицательные бактерии: *E. coli*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Аналогичные результаты получены у больных с мочевого инфекцией. Данный микробиологический пейзаж выявлялся в моче преимущественно при мочекаменной болезни, нарушениях уродинамики, после инструментальных и оперативных вмешательств на мочевой системе, особенно при ее длительном дренировании.

При посевах крови на стерильность у 28% больных идентифицирована грамотрицательная флора: *E. coli* (28,6%), *P. aeruginosa* (25%) и *K. pneumoniae* (14%). Несмотря на положительные или отрицательные посева при явных клинических проявлениях тяжелого хирургического сепсиса и септического шока лечение выполнялось по всем правилам гнойной хирургии [2, 7, 9]. При анализе антибиотикограмм возбудителей септических состояний оказалось, что значительная часть штаммов была устойчива к большинству применяемых антибиотиков (табл.), что отражает общую тенденцию [8].

Обсуждение полученных данных. Наибольшую полирезистентность продемонстрировали грамотрицательные *E. coli*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Полирезистентность штаммов *E. coli* возросла с 73% в 1997 г. до 89,6% в 2014 г., а *P. aeruginosa* – с 80,4% до 87,0%, соответственно. Устойчивость микроорганизмов распространялась на применяемые ранее антибактериальные препараты: ампициллин, оксациллин, гентамицин, цефазолин. В связи с этим с 2009 г. данные лекарственные средства не использовались у септических больных.

В последние десятилетия отмечены значительные изменения антибиотикорезистентности и у грамположительных микроорганизмов. В 2004 г. стафилококки и энтерококки были высоко чувствительны к ванкомицину, карбапенемам и амикацину, при этом прослеживается высокая резистентность стафилококков к левомицетину. С 2009 г. отмечено повышение устойчивости стафилококков к цефалоспорином, фторхинолонам (особенно цiproфлоксацину), амикацину, эритромицину. Максимальная чувствительность сохранялась только к препаратам группы карбапенемов, что, вероятно, является прямым следствием строгого ограничения применения данной группы антибиотиков при различных инфекционных заболеваниях и значительная отдаленность нашего региона от европейской части нашей страны, где уже регистрируется резистентная

Таблица

Чувствительность возбудителей абдоминальной хирургической инфекции к антибактериальным препаратам (2014)

Препарат	Чувствительность ¹ , %												
	<i>Staphylococcus</i> spp			<i>Streptococcus</i> spp			<i>Pseudomonas</i> spp			<i>Enterobacteriaceae</i> spp			
	R	MR	S	R	MR	S	R	MR	S	R	MR	S	
Ампициллин	90,3	2,4	7,3	–	40,0	60,0	70,0	–	30,0	71,4	28,6	–	
Цефалоспорины I–II	2,0	26,0		30,0	–	70,0	23,0	10,0	67,0	9,0	40,0	51,0	
Цефалоспорины III–IV	–	33,3	66,7	5,0	–	95,0	3–55 ²	–	45–97 ³	23,0	15,0	62,0	
Карбапенемы	6,0	–	94,0	11,0	–	89,0	7,0	3,0	90,0	–	18,0	82,0	
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	62,5	16,7	20,8	60,0	–	40,0	23,3	16,7	60,0	43,0	32,0	25,0
	Пефлоксацин и др. ⁴	35,3	–	64,7	4,0	7,0	89,0	6,0	2,0	92,0	35,0	20,0	45,0
Аминогликозиды (амикацин)	18,7	75,0	6,3	–	–	–	20,0	13,3	66,7	9,0	12,0	79,0	
Макролиды (эритромицин)	75,0	12,5	12,5	30,0	30,0	40,0	–	–	–	–	–	–	
Линкомицин	56,6	13,3	30,4	–	–	–	–	–	–	60,0	20,0	20,0	
Тетрациклины (доксицилин)	75,0	–	25,0	70,0	–	30,0	70,0	–	30,0	75,0	25,0	–	

¹ R – устойчивые (Resistant), MR – умеренно устойчивые (Moderately Resistant), S – чувствительные (Susceptible).² Устойчивость к цефотаксиму и цефтазидиму 55%, к цефоперазону – 3%.³ Чувствительность к цефотаксиму и цефтазидиму 45%, к цефоперазону – 97%.⁴ Норфлоксацин, офлоксацин

к ним (в частности, к меропинему) микрофлора. К цефалоспорином III–IV поколения оказались чувствительны 70,3% штаммов стафилококка. В отношении стрептококков (*Streptococcus haemolyticus*) также наиболее эффективными оказались цефалоспорины III–IV поколения, тогда как к ампицилину, ципрофлоксацину, эритромицину они проявляли высокую резистентность. Препаратами выбора для этой группы возбудителей сепсиса стали карбапенемы и фторхинолоны (кроме ципрофлоксацина), к ним выявлена чувствительность у 86% выделенных микроорганизмов.

Наиболее эффективными в настоящее время в отношении псевдомонад оказались цефалоспорины III–IV поколения и карбапенемы. Энтеробактерии чувствительны к цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемам и амикацину, высокая резистентность энтеробактерий зарегистрирована к цефалоспорином I–II поколения и гентамицину.

Таким образом, бактериальный компонент в этиологии хирургического сепсиса в современный период характеризуется преобладанием грамотрицательных бактерий, увеличением частоты микробных ассоциаций и грибов рода *Candida*, преимущественной чувствительностью возбудителей к препаратам группы карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) и цефалоспорином III–IV поколения (цефоперазон, цефепим, цефпиром, цефотаксим).

References

- Galkin D.V. Optimization of antibiotic therapy for sepsis in general hospital: thesis abstract, PhD. Smolensk, 2005. 26 p.
- Gelfand B.R., Burnevich S.Z., Gelfand E.B. Antibiotic therapy of abdominal sepsis // Intensive Care Herald: collected works 'Antibiotic Therapy'. M., 2008. P. 32–38.
- Gostischev V.K. Infections in surgery: a guide for physicians. M.: GEOTAR-Media., 2007. 761 p.
- Conference 'Standards of diagnosis and treatment in purulent surgery'. Section 3: 'Standards of classification, diagnosis, and treatment of surgical sepsis' // Surgery. 2002. No. 8. P. 67–68.
- Molchanov I.V., Bolyakina T.K., Vlasenko A.V. Sepsis-2008: clinical practice guideline // Clinical Anesthesiology and Resuscitation. 2008. Vol. 5, No. 2. P. 17–23.
- On the sanitary and epidemiological situation in the Russian

Federation in 2007: state report. M.: Federal Center of Hygiene and Epidemiology, 2008. 397 p.

- Periti P., Mazzei T. New criteria for selecting the correct antimicrobial treatment of severe sepsis and septic shock // Int. J. Antimicrob. 2010. Vol. 12, No. 2. P. 97–106.
- Sazhin V.P., Avdonenko A.L., Bodrova N.G. Early diagnosis of nosocomial infection on the basis of monitoring wound microflora in the department of purulent surgery // Surgery. 2007. No. 10. P. 32–35.
- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. [et al.]. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. 1992. Vol. 101, No. 6. P. 1644–1655.

Поступила в редакцию 24.01.2016.

Антибиотикорезистентные виды патогенной микрофлоры у пациентов с хирургическим сепсисом

В.В. Гребенюк¹, К.А. Ковтунов², А.А. Назаров³, И.В. Чумаченко⁴

¹ Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95), ² Амурская областная клиническая больница (675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26), ³ Благовещенская городская клиническая больница (675000, г. Благовещенск, ул. Больничная, 32), ⁴ 411 Военный госпиталь (676850, г. Белогорск, ул. Набережная 166/1)

Введение. В развитых странах заболеваемость сепсисом составляет 200–275 случаев на 100 000 населения. В США ежегодно регистрируют до 500 000 случаев сепсиса с летальностью 20–50%.

Материал и методы. Проведен анализ 363 историй болезни с хирургическими инфекциями пациентов, госпитализированных в городскую клиническую больницу и Амурскую областную клиническую больницу г. Благовещенска в 1985–2014 гг.

Результаты исследования. Выявлена этиологическая роль грамотрицательных бактерий у больных с хирургическим сепсисом. Возросла роль микробных ассоциаций (кишечной палочки с золотистым стафилококком, с эпидермальным стафилококком и бактериями рода *Proteus*). Среди возбудителей увеличилась доля синегнойной палочки (в 1,4 раза) и грибов рода *Candida* (в 1,6 раза). Возросло число микст-инфекций (до 16,9%).

Обсуждение полученных данных. Бактериальный компонент в этиологии хирургического сепсиса в современный период характеризуется преобладанием грамотрицательных бактерий, увеличением частоты микробных ассоциаций и грибов рода *Candida*, преимущественной чувствительностью возбудителей к препаратам группы карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) и цефалоспорином III–IV поколения (цефоперазон, цефепим, цефпиром, цефотаксим).

Ключевые слова: грамотрицательные бактерии, грамположительные бактерии, грибы, микробные ассоциации.