

В.В. Бойко, В.К. Логачов,  
И.А. Криворучко,  
Ю.В. Иванова Г.И. Андреев,  
О.А. Головина,  
М.С. Повеличенко

ГУ «Институт общей  
и неотложной хирургии  
НАМН Украины»

Харьковский национальный  
медицинский университет,  
г. Харьков

© Коллектив авторов

## ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРОФЛОРЫ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

**Резюме.** Проведено изучение 6255 бактериологических исследований у пациентов, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины» в 2000–2011 гг. Установлено, что основной микробный пейзаж представлен четырьмя видами микроорганизмов — *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. Coli* и *Ps. Aureginosa*. Число полирезистентных штаммов в 2011 г. составила 17,2 %. Чувствительность всех микроорганизмов к антибиотикам не превышает 63,8 %. В связи с этим рекомендовано проводить эмпирическую антибиотикотерапию комбинацией препаратов из наиболее эффективных групп.

**Ключевые слова:** полирезистентность, микроорганизм, антибиотикотерапия.

### Введение

При первичном поступлении больных с неотложной хирургической патологией только ОЖКК и частично травма относятся к «чистой» хирургии. Все остальные нозологические единицы можно отнести к первично инфицированным.

Принципиальное влияние на этиологическую структуру хирургических инфекций оказывает характер этой инфекции: внебольничный или нозокомиальный. Этиологическая структура внебольничных инфекций хорошо изучена, глобально не отличается для большинства стационаров и определяется областью нарушения целостности пищеварительного тракта или микробами при вторичной панкреатической инфекции. Возбудителем послеоперационных (нозокомиальных) инфекций оказывается более резистентная флора, включающая *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*, *Proteus species*, резистентные к метицилину *Staphylococcus aureus*, энтерококки и *Candida species*. Для лечения этих инфекций рекомендуются комбинированные режимы антибактериальной терапии (АБТ), так как адекватная эмпирическая антимикробная терапия является важным фактором снижения летальности. При выборе режимов эмпирической терапии необходимо учитывать особенности резистентности локальной флоры. Определение возбудителя в каждом случае инфекции может способствовать оптимизации режима АБТ, однако результаты первичного микробиологического исследования могут быть получены в адекватные сроки далеко не всегда и не во всех хирургических стационарах. На практике зачастую встречаются случаи, когда ответ из бактериологической лаборатории приходит к моменту отмены АБТ. Эта ситуация особенно характерна для стационаров «первичного» зве-

на – районных и городских больных, на долю которых приходится более половины пациентов с неотложной хирургической патологией. Поэтому Стартовая АБТ при неотложной хирургической патологии всегда эмпирическая.

**Эмпирическая антибактериальная терапия.** Возбудителями инфекций при патологии желудка, двенадцатиперстной кишки, билиарной системы и проксимального отдела тонкой кишки могут быть грамположительные и грамотрицательные аэробы и факультативные анаэробы. При перфорации дистальных отделов тонкой кишки возбудителями инфекций обычно бывают грамотрицательные аэробы и факультативные анаэробы, при этом степень контаминации брюшной полости может широко варьировать. В области перфорации обычно возникает абсцесс, деструкция которого приводит к развитию перитонита. Часто в процессе формирования абсцессов принимают участие анаэробы, например *B. fragilis*.

Возбудителями абдоминальных инфекций, связанных с толстой кишкой, могут быть факультативные и облигатные анаэробы, имеются данные об участии в этом процессе стрептококков и энтерококков. Наиболее частым грамотрицательным возбудителем является *Escherichia coli*.

Антибиотики для эмпирической терапии внебольничных абдоминальных инфекций должны быть активными в отношении грамотрицательных аэробов кишечной группы и факультативных анаэробов, чувствительных к β-лактамам грамположительных кокков. Комбинация с антианаэробными препаратами обоснована в тех случаях, когда перфорация возникает в толстой и дистальных отделах тонкой кишки, а при кишечной непроходимости – еще более проксимальной локализации повреждения. В сравнительных исследовани-



ях показано, что некоторые препараты с расширенным спектром в отношении грамотрицательных бактерий не имели преимуществ в лечении внебольничных инфекций и способствовали росту резистентности флоры. Очень важным принципом рациональной антибактериальной терапии является то, что антибиотики, которые обычно применяются для лечения нозокомиальных инфекций, не должны применяться для лечения внебольничных инфекций [6].

Еще не так давно наши представления основывались на постулате, что адекватная стартовая АБТ – ведущий фактор прогноза тяжелых абдоминальных инфекций при условии, что источник инфекции надежно устранен или экстериоризирован (рис. 1).

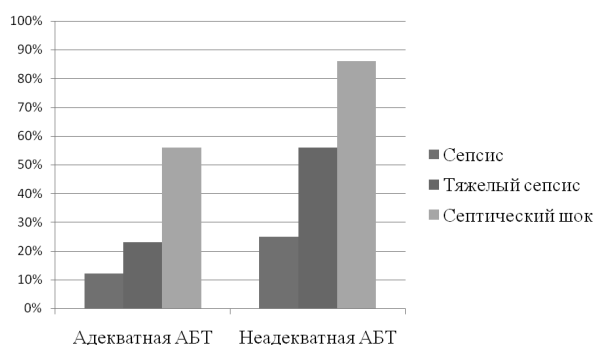


Рис. 1. Влияние стартовой АБТ на летальность (ИОНХ, 2001).

В итоге, к чему пришли: появились проблемные патогены, а именно – так называемая, группа микроорганизмов «ESKAPE»: *Enterococcus faecium*, *St.aureus*, *Kl.pneumoniae*, *Ac.baumannii*, *Ps.aeruginosae*, *Enterobacter spp.*

Развитие резистентности к антимикробным препаратам у многих бактериальных патогенов сделало традиционную терапию неэффективной, а это, в свою очередь, приводит к тому, что лечение инфекций становится более сложным и зачастую более дорогим. Более 60 лет назад *E. Abraham* и *E. Chain* [1] сообщили о наличии пенициллазы у *Bacterium coli*, микроорганизма, известного в настоящее время как *Escherichia coli*, а *W. Kirby* [2] – о присутствии фермента подобного типа у *Staphylococcus aureus*. Эти два сообщения положили начало изучению множества вариантов проявления резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. В 70-х годах появилось много публикаций о мультирезистентных микроорганизмах, как грамположительных, так и грамотрицательных [5]. Но только в 90-х гг. появилась группа микроорганизмов, резистентных ко всем известным антимикробным препаратам [3, 4]. Сейчас мы встречаемся с инфекциями, вызван-

ными некоторыми штаммами энтерококков, ацинетобактерией и *Pseudomonas aeruginosa*, которые не поддаются лечению. Как возникла такая ситуация?

В развитии и распространении резистентности играют роль три основных фактора: мутации в обычных генах, приводящие к расширению спектра резистентности, передача резистентности генов от одних микроорганизмов к другим и усиление селективного давления условий среды в больницах и за их пределами, что приводит к активизации процесса развития резистентных организмов.

Некоторые новые механизмы резистентности с трудом поддаются обнаружению лабораторными методами. Таким образом, резистентные микроорганизмы могут оставаться необнаруженными до тех пор, пока не распространятся в больнице весьма широко. Проблема для фармацевтов, микробиологов и терапевтов состоит не только в том, чтобы сдерживать распространение уже существующих резистентных организмов, но и в том, чтобы предотвращать появление новых, а это требует рационального, осторожного использования антимикробных препаратов. Можно выделить три фактора, участвующих в развитии и распространении резистентности к антимикробным препаратам. Во-первых, едва различимые мутации в обычных резистентных генах расширяют спектр активности кодируемых ими белков. Во-вторых, происходит обмен генетического материала между микроорганизмами, в результате чего обычные гены перемещаются из своего источника в новые клетки. Наконец, усилившееся селективное давление в больницах и за их пределами активизирует образование новых резистентных организмов.

**Выявление пациентов высокого риска неблагоприятного исхода заболевания.** Проведен ряд исследований по выявлению факторов высокого риска неблагоприятного исхода заболевания. Этими факторами являются: высокая оценка по шкале APACHE II, низкий нутритивный статус, патология сердечно-сосудистой системы, невозможность адекватного контроля очага инфекции. Пациенты с иммуносупрессией при трансплантации органов, раке или воспалительных заболеваниях должны получать антибактериальные препараты широкого спектра действия. Пациенты с другими острыми и хроническими заболеваниями также могут иметь иммунологические нарушения, однако их степень трудно оценить. Удлинение послеоперационного лечения и продолжительное (>2 дней) применение антибиотиков до операции являются достоверными факторами риска неэффективности антимикробной терапии в результате развития резистентности возбудителя или рецидива ин-

фекции, в этих случаях обычно применяются препараты для лечения нозокомиальных инфекций.

За последние десять лет значительно выросло распространение грамотрицательных энтеробактерий, образующих энзимы бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Эти энзимы разрушают даже те антибиотики, которые успешно используются в борьбе против мультирезистентных стафилококковых бактерий (МРСА). Причины мультирезистентности БЛРС, также как и мультирезистентности стафилококковых бактерий заключаются в чрезмерном использовании антибиотиков. С другой стороны, с ними трудно бороться вследствие недостаточных профилактических гигиенических мероприятий. Положение дополнительно обостряется еще тем обстоятельством, что возбудители БЛРС, по сравнению с бактериями стафилококка, значительно чаще встречаются у людей за пределами клиник. Также как и бактерии мультирезистентного стафилококка, энтеробактерии БЛРС являются нормальной составляющей микрофлоры человека, но средой их обитания является пищеварительный тракт. При попадании в организм они могут вызывать респираторные заболевания, воспаления мочевого тракта, приводить к послеоперационным воспалениям швов и септицемии. Микроорганизмы из семейства энтеробактерий: кишечная палочка и клебсиелла, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра, не являются в целом более опасными, чем бактерии мультирезистентного стафилококка. Исключение составляют пациенты групп риска. В 2006 г. D. Livermole, D. Peterson [6] показали, что эти группы пациентов следует рассматривать отдельно в зависимости от наличия внутрибольничных (табл. 1) или нозокомиальных инфекций (табл. 2).

Таблица 1  
Факторы риска внебольничных инфекций, вызванных продуцентами БЛРС

Фактор	Отношение шансов
Лечение цефалоспоридами III поколения	15,8
Лечение цефалоспоридами II поколения	10,1
Госпитализация в предшествующие 3 мес	8,95
Лечение хинолонами	4,1
Лечение пенициллинами	4,0
АБТ в предшествующие 3 мес	3,23
Возраст > 60 лет	2,65
Сахарный диабет	2,57

У таких больных бактерии БЛРС могут быстрее вызывать тяжелые инфекционные заболевания. Трудность лечения заключается в том, что грамотрицательные энтеробактерии, образующие энзимы бета-лактамазы расширенного спектра, резистентны практически ко всем β-лактамам антибиотикам,

которые дают хорошие результаты в борьбе с мультирезистентным стафилококком. Очень часто невозможно по этой причине применять оральную терапию. Использование резервных антибиотиков против инфекции БЛРС за пределами клиники представляется проблематичным, так как из-за их повышенной токсичности они могут вводиться в организм только путем инъекции или инфузии.

Таблица 2  
Факторы риска нозокомиальных инфекций, вызванных продуцентами БЛРС

Фактор	Отношение шансов	95 % доверительный интервал
Пребывание в ОРИТ	1,67	1,16 – 2,4
Почечная недостаточность	1,92	1,21 – 3,04
Ожоги	2,78	1,92 – 4,01
Парентеральное питание	1,72	1,18 – 2,49
Постоянный мочевой катетер	1,88	1,25 – 2,83
Недавнее лечение цефалоспоридами III поколения	2,99	2,22 – 4,1
Недавнее лечение цефуросимом	2,55	1,6 – 4,0
Недавнее лечение азтреонамом	3,27	2,7 – 3,9

В настоящее время наиболее широко распространены рекомендации NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA), согласно которым штаммы *E. coli* и *Klebsiella spp.*, продуцирующие БЛРС, необходимо рассматривать как устойчивые к пенициллинам, цефалоспоридам и азтреонаму. Учитывая тот факт, что на сегодняшний день цефалоспорины являются основой терапии тяжелых и крайне тяжелых внебольничных и госпитальных инфекций, выполнение рекомендаций NCCLS резко ограничивает возможность антибактериальной терапии. Штаммы микроорганизмов, продуцирующих БЛРС, с высокой частотой демонстрируют ассоциированную устойчивость к антибиотикам других групп. Частота ассоциированной устойчивости к гентамицину может достигать 80 %, к ципрофлоксацину 40-60 %. В определенной части случаев в связи с эффектом гиперпродукции БЛРС неэффективными при соответствующих инфекциях оказываются и ингибиторзащищенные бета-лактамы. В подобной ситуации единственными средствами, сохраняющими высокий уровень эффективности, остаются карбапенемы. В то же время массовое эмпирическое назначение карбапенемов связано со значительными финансовыми затратами и высоким риском быстрой селекции устойчивости к этим антибиотикам среди *P. aeruginosa*. Более того, быстро нарастает разнообразие бета-лактамаз, способных гидролизовать карбапенемы и среди представителей семейства Enterobacteriaceae, что до недавнего времени считалось казуистикой. Причем оче-



видно, что сходные процессы селекции карбапенемаз происходят независимо в различных географических регионах.

### Материал и методы исследований

Проведено изучение 6255 бактериологических исследований у пациентов, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины» в 2000–2011 гг.

При этом изучался как видовой состав микрофлоры, так и чувствительность к 27 антибактериальным препаратам методом дисков.

### Результаты исследований и их обсуждение

Микробный пейзаж в XXI веке состоял из основных патогенов (более 12 %) и второстепенных. Основными патогенами на протяжении этого периода являлись *Staphylococcus (Aureus и Epidermidis)*, *E.Coli*, *Ps. Aureginosa*. Начиная с 2001 г. начался неуклонный рост числа штаммов микроорганизмов рода *Enterococcus*, который в 2011 г. по частоте встречаемости сравнялся с *E.Coli* (рис.2).

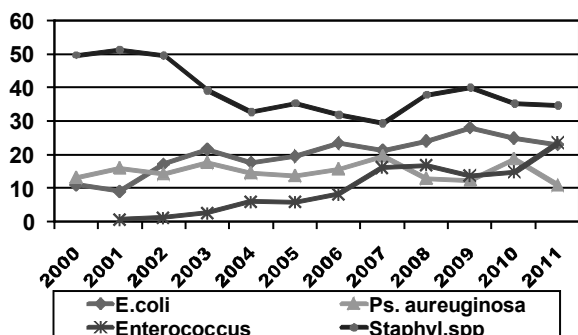


Рис. 2. Динамика встречаемости основных патогенов в клинике ИОНХАМНУ

К числу второстепенных патогенов относятся *Proteus spp.*, доля которого в микробном пейзаже снизилась с 10 до 2 % и *Streptococcus spp.*, который из основных патогенов в 2004–2005 гг. (12–14 %) в настоящее время встречается в 1–4 % исследований. Доля микробов рода *Kl. Pneumoniae*, *Acinetobacter* и *Enterobacter* не превышает 1 %.

Микрофлора ран была в основном представлена основными патогенами с преобладанием стафилококков (48,0 %); кишечная палочкой (20 %); энтерококки (14,3 %) и псевдомонады (13,1 %). При патологии брюшной полости ведущее место занимали энтерококки (35,3 %) и кишечная палочка (31,0 %), в меньшей степени были представлены стафилококки (19,8 %), а псевдомонады встречались только в 6,0 % наблюдений. При инфекциях дыхательных путей, легких и плевры чаще встречались энтерококки (28,0 %), стафилококки (22,0 %) и стрептококки (20,0 %), хотя кишечная па-

лочка и псевдомонады также играли заметную роль (по 14 %).

В то же время частота встречаемости не всегда определяет значимость микрофлоры. Число полирезистентных штаммов для каждого рода существенно отличается. Из 1244 выделенных штаммов микроорганизмов 213 (17,2 %) были полирезистентными. При этом 39 штаммов были не чувствительны ни к одному из исследованных антибиотиков, 58 были чувствительны только к одному препарату, 48 – к двум и 68 к трем. Среди микроорганизмов чаще полирезистентность встречалась у *Ps. Aureginosa* (51,4 %) и *Enterococcus spp.* (47,5 %). Несколько реже у *E.Coli* (20,5 %) и *Streptococcus spp.* (21,4 %). Микроорганизмы рода *Staphylococcus spp.* были полирезистентными только в 9,3 % наблюдений. В то же время число MRSA штаммов составляло 66,7 % – то есть две трети.

Среди полирезистентных штаммов соотношение внебольничных к внутригоспитальным примерно составило 15,2 и 84,8 %. Но даже вероятность столкнуться с полирезистентной микрофлорой у каждого седьмого пациента заставляет пересмотреть отношение к составу стартовой антибиотикотерапии.

При анализе чувствительности всей микрофлоры были выявлены группы препаратов с достаточно высокой эффективностью (более 50 % при эмпирическом назначении); средней эффективностью (30–50 %) и малой эффективностью (менее 30 %). К числу первых относятся: Цефоперазон-сульбактам (63,4 %), комбинированный препарат Потентокс и Нетилмицин (по 60,2 %), Меропенем (59,3 %), Линезолид (Зивокс – 58,2 %), Амикацин (53,7 %) и Тейкопланин (Тебрис – 51,0 %).

К числу препаратов с умеренной эффективностью можно отнести Гентамицин (30,4 %), Левомецетин (33,7 %), Ципрофлоксацин (35,7 %), Левофлоксацин (38,7 %), Цефоперазон (38,2 %) Сульбактомакс (38,5 %) и Эртапенем (48,8 %). И если последний имеет недостаточно высокую эффективность обусловленную ограниченным спектром действия (что для эмпирической АБТ не является «смягчающим обстоятельством»), то вызывает недоумение эффективность цефалоспоринов IV поколения – Цефепима (33,1 %).

Остальные изученные препараты, в число которых вошли преимущественно беталактамы антибиотиков имели с точки зрения эмпирической АБТ низкую – 18,9–27,7 % – эффективность. В этой связи возникает закономерный вопрос о целесообразности профилактического применения широко пропагандируемых и указанных в клинических рекомендациях двух антибиотиков: Амоксициллина-клавулоната (Амоксиклав, Ауг-

ментин) и Цефуроксима (Зинацеф, Кимацеф и т.п.) с чувствительностью только 21,3 % микрофлоры.

Таким образом, установлено, что ни один из существующих антибиотиков не обладает должным эффектом при эмпирической моно терапии. Следовательно, стартовая АБТ должна проводиться комбинацией препаратов, на что указывают все авторы в работах, посвященных лечению тяжелых инфекций.

При анализе чувствительности 213 полирезистентных штаммов было установлено, что Цефоперазон-сульбактам и Меропенем обладают равной эффективностью — 31,9 %. Число чувствительных полирезистентных штаммов к аминогликозидам составляет 19,2 % к нетилмицину и 12,2 % к амикацину. Чувствительность полирезистентной микрофлоры к остальным антибиотикам широкого спектра действия находится в пределах 1,4-6,1 %.

#### Выводы

1. В современном хирургическом стационаре основной микробный пейзаж представлен четырьмя видами микроорганизмов — *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. Coli* и *Ps. Aureginosa*

2. В последние годы отмечается неуклонный рост числа штаммов устойчивых к большинству антибактериальных препаратов. Число полирезистентных штаммов составляет в 2011 г. по данным клиники ГУ «ИОНХ НАМНУ» — 17,2 %.

3. Полирезистентность микрофлоры наблюдается в 84,8 % госпитальных штаммов и 15,2 % внебольничных.

4. При стартовой эмпирической АБТ ни один из существующих антибиотиков в монотерапии не обеспечивает эффективность более 63,8 %, в связи с чем терапию следует проводить комбинацией препаратов наиболее эффективных по данным санитарного паспорта каждого хирургического отделения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin / E. Abraham, E. Chain // Nature. — 1940. — Vol. 146. — P. 837 — 839.

2. Kirby W.M.M. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci / W.M.M. Kirby // Science. — 1944. — Vol. 99. — P. 452 — 455.

3. Murray B.M. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas / B.M. Murray // J. Infect. Dis. — 1991. — Vol. 163. — P. 1185 — 1194.

4. Neu H.C. The crisis in antibiotic resistance / H.C. Neu // Science. — 1992. — Vol. 257. — P. 1064 — 1073.

5. Tenover F.C. Novel and emerging mechanisms of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens / F.C. Tenover // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91 (suppl B). — P. 76 — 81.

6. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations / J.E. Mazuski, R.G. Sawyer, A.B. Nathens [et al.] // Surg. Infect. — 2002. — Vol. 3. — P. 175 — 234.

#### ПОЛІРЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІКРОФЛОРИ В ХІРУРГІЧІЙ КЛІНІЦІ

**В.В. Бойко, В.К. Логачов,  
І.А. Криворучко, Ю.В. Іванова,  
Г.І. Андрєєв, О.О. Головіна,  
М.С. Повеличенко**

**Резюме.** Проведено вивчення 6255 бактеріологічних досліджень у пацієнтів, що знаходились на лікуванні в клініці ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України» в 2000-2011рр. Встановлено, що основний микробний пейзаж передставлений чотирма видами мікроорганізмів — *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *E.Coli* и *Ps. Aureginosa*. Кількість полірезистентних штамів в 2011 р. склала 17,2 %. Чутливість усіх мікроорганізмів к антибіотикам не перевищує 63,8 %. В зв'язу зцим рекомендоване проводити емпіричну антибіотикотерапію комбінацією препаратів з найбільш ефективних груп.

**Ключові слова:** полірезистентність, мікроорганізм, антибіотикотерапія.

#### POLYRESISTANCE OF MICROFLORA IN A SURGICAL CLINIC

**V.V. Boyko, V.K. Logachov,  
I.A. Krivoruchko, J.V. Ivanova,  
G.I. Andreev, O.A. Golovina,  
M.S. Povelychenko**

**Summary.** The study of bacteriology was conducted in 6255 patients treated at the clinic GI «Institute general and urgent surgery NAMS of Ukraine» in 2000-2011 years. It is established that the main microbial landscape is represented by four species of microorganisms — *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. Coli* and *Ps. Aureginosa*. The number of polyresistant strains in 2011 was 17.2%. The sensitivity of microorganisms to antibiotics does not exceed 63.8%. In this regard, it is recommended to carry out an empirical antibiotic therapy with a combination of drugs from the most effective groups.

**Key words:** polyresistance, microorganism, antibiotic therapy.