

качественная первичная опухоль кожи с эпи-

телиальной и нейроэндокринной дифферен-

Таблица

Некоторые иммунофенотипические критерии дифференциальной диагностики РКМ, мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ) и мелкоклеточной меланомы

	CK 7	CK 20	TTF-1	NSE	Vimentin	HMB-45	S-100
МКРЛ	+	– / +	+	–	–	–	+
РКМ	–	+	–	+	–	–	–
Меланома	–	–	–	+	+	+ / –	+

Примечание: TTF-1 – тиреоидный транскрипционный фактор, NSE – нейронспецифическая энолаза.

цировкой. Опухолевые клетки обладают морфологическими, иммуногистохимическими и ультраструктурными признаками клеток Меркеля, однако прямая гистогенетическая связь не доказана [11].

Рак из клеток Меркеля – это агрессивная опухоль, а ее точная морфологическая диагностика возможна только при использовании иммуногистохимических методов.

Исследование поддержано грантом БелГУ ВКГ 041-07.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галил-Оглы Г.А., Паклина О.В., Сергеев Ю.В. и др. Рак из клеток Меркеля // Архив патологии. – 2004. – № 3. – С. 50–53.
2. Allen P.J., Bowne W.B., Jaques D.P. et al. Merkel cell carcinoma: Prognosis and Treatment of patients from a single institution // J. of Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 10. – P. 2300–2309.
4. Atlas of Tumor Pathology / Third Series. – Fascicle 14: Tumors of the Lymph Nodes and Spleen / Armed Forces Institute of Pathology. – Washington. – Electronic Fascicle. – Ver. 2.0. – 1998.
5. Bichakjian C.K., Lowe L., Lao C.D. et al. Merkel cell carcinoma: Critical review with guidelines for multidisciplinary management // Cancer. – 2007. – Vol. 110, N 1 (July). – P. 1–12.
6. Koljonen V., Bohling T., Granthorst G. et al. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study of 34 patients // Eur. J. Surg. Oncol. – 2003. – Vol. 29. – P. 607–610.
7. Konno A., Nagata M., Nanko H. Immunohistochemical diagnosis of a Merkel cell tumor in a dog // Vet. Pathol. – 1998. – Vol. 35. – P. 538–540.
8. Leech S.N., Kolar A.J.O., Barrett P.D. et al. Merkel cell carcinoma can be distinguished from metastatic small cell carcinoma using antibodies to cytokeratin 20 and thyroid transcription factor 1 // J. Clin. Pathol. – 2001. – Vol. 54. – P. 727–729.
9. Miller R.W., Rabkin C.S. Merkel cell carcinoma and melanoma: Etiological similarities and differences // Cancer Epidemiol., Biomarkers and Prev. – 1999. – Vol. 8. – P. 153–158.
10. Pectasides D., Pectasides M., Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin // Annals of Oncology. – 2006. – Vol. 17. – P. 1489–1495.
11. Pollheimer V.S., Bodo K., Pollheimer M.J. et al. Merkel cell carcinoma metastasizing to the kidney mimicking primary neuroendocrine renal cancer. Case report // APMIS. – 2007. – Vol. 115, N 6 (Jun). – P. 774–777.
12. World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics of Tumors of the Skin / Edited by Weedon D., Le Boit P., Burg G., Sarasin A. – Lyon, 2005. – 350 p.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

© Жилина С.В., Миронов А.Ю., *Поликарпова С.В.

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва;
*городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова
Департамента здравоохранения Москвы, Москва
E-mail: svzhilin@mail.ru

Внутрибольничные штаммы энтеробактерий могут вызывать тяжёлые раневые инфекции. Наиболее часто при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей изолировались *P. mirabilis*, *E. coli*, *E. cloacae* и *K. pneumoniae/pneumoniae*. Мониторинг уровня антибиотикорезистентности энтеробактерий в отделении гнойной хирургии выявил тенденцию нарастания количества нечувствительных штаммов. За 2000-2007 г. г. наибольшее количество штаммов, нечувствительных к аминогликозидам, цефалоспорином и ципрофлоксацину, встречалось среди видов *P. mirabilis* и *K. pneumoniae/pneumoniae*. Карбапенем-устойчивых штаммов не найдено. За исключением карбапенемов, наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении энтеробактерий являются амикацин, цефтазидим и цефепим.

Ключевые слова: энтеробактерии, резистентность, гнойно-воспалительные заболевания, кожа и мягкие ткани.

ENTEROBACTERIACEAE RESISTANCE IN PATIENTS WITH PYOINFLAMMATORY DISEASES OF THE SKIN AND SOFT TISSUES

Zhilina S.V., Mironov A.Yu., Polikarpova S.V.

Microbiology, Virology & Immunology Department of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow;
O.M. Filatov Municipal Clinical Hospital N 15, Moscow

The hospital-acquired *Enterobacteriaceae* can cause serious wound infections. *P. mirabilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae/pneumoniae* and *E. cloacae* were most often isolated while studying pyoinflammatory diseases of the skin and soft tissues. While studying the level of *Enterobacteria* antibiotic resistance in the department of contaminated surgery, the growing number of the resistant strains was still revealed. During 2000-2007 the largest number of strains non-susceptible to aminoglycosides, cephalosporins and ciprofloxacin, occurred among *P. mirabilis* and *K. pneumoniae/pneumoniae*. Strains, non-susceptible to carbapenems were not found. Besides carbapenems, there are some more effective antibacterial agents against *Enterobacteria*. They are Amikacin, Ceftazidime and Cefepime.

Key words: *Enterobacteriaceae*, resistance, pyoinflammatory disease, skin and soft tissue.

Роль представителей семейства *Enterobacteriaceae* в этиологии внебольничных гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) кожи и мягких тканей незначительна. Из внебольничных инфекций этиологически значимую роль они играют при ИМП. В госпитальной среде они вызывают тяжёлые инфекции дыхательных путей, внутрибольничные ИМП, раневые и интраабдоминальные ГВЗ [1]. Это связано с элиминацией грамположительной микрофлоры из верхних дыхательных путей и с кожных покровов в условиях стационара и активная колонизация их грамотрицательной микрофлорой. Среди грамотрицательных палочек при возникновении внутрибольнич-

ных ГВЗ ведущими патогенами являются энтеробактерии [1, 8, 9]. При любой локализации первичного очага возможна генерализация инфекции, вызванной представителями сем. *Enterobacteriaceae*, с развитием гнойно-септического заболевания (ГСЗ) [1].

Рост устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам отмечается на протяжении последних десятилетий во всём мире и является глобальной тенденцией. Возникновение антибиотикорезистентности является естественным биологическим ответом на использование антимикробных препаратов, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размноже-

нию резистентных штаммов микроорганизмов. Мониторинг уровня антибиотикорезистентности ведущих патогенов в РФ отражает мировую тенденцию. Резистентность микробов, в том числе и энтеробактерий, широко варьирует. Разный уровень антибиотикорезистентности отмечается не только в различных регионах. Существенные отличия могут быть зарегистрированы в пределах одного города и даже ЛПУ, в зависимости от профиля отделения [7, 9]. Уровень резистентности представителей сем. *Enterobacteriaceae* чаще всего отражает политику назначения антибиотиков в конкретном ЛПУ. Только данные локального мониторинга уровня антибиотикорезистентности помогут в выборе адекватной эмпирической антибиотикотерапии [7]. Как и ОРИТ, отделение гнойной хирургии относится к числу отделений с высокой частотой применения антибиотиков и является зоной повышенного внимания в отношении селекции и распространения полирезистентных внутрибольничных патогенов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы: мазки, пунктаты и биоптаты ран от больных ГВЗ и ГСЗ различного генеза и локализации (трофические язвы, флегмоны, абсцессы и гангрены, остеомиелит, сепсис в стадии гнойных осложнений, осложнения термических травм и др. заболевания). Биоматериалы получены в период с 2000 года по 2007 год от пациентов, госпитализированных в отделение гнойной хирургии Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова. Микробиологическое исследование включало изучение видового состава микрофлоры гнойного очага.

Выделение и идентификацию чистых культур микроорганизмов проводили по общепринятым отечественным и зарубежным методикам [2, 3, 11]. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным, ферментативным свойствам. Использовали тест-системы СТАФИтест16, НЕФЕРМ-тест 24, СТРЕПТОтест16, ЭНТЕРОтест16 производства "PLIVA-Lachema" (Чехия) [6].

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам, а также контроль качества определения чувствительности про-

водили в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 "Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам" (2004), а также руководствуясь стандартами Института клинических и лабораторных стандартов – (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI, ранее – NCCLS) [12-15]. При характеристике микроорганизмов использовались общепринятые категории: чувствительные (Ч), умеренно резистентные (УР) и резистентные (Р). Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовались термины "нечувствительные" или "устойчивые" штаммы, объединяющие умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы. Этот показатель используется в исследованиях по антибиотикорезистентности, проводимых, например, Европейской системой по надзору за антибиотикорезистентностью (EARSS), а также в работах отечественных авторов [4, 10].

С 1999 года в бактериологической лаборатории ГКБ № 15 им. О.М. Филатова разрабатывается и постоянно модернизируется "Автоматизированное рабочее место микробиолога, эпидемиолога и химиотерапевта" на базе планшетного фотометра iEMS-Reader (фирма "TERMO-Electron", Финляндия). Автоматизацию обеспечивают 2 программы: Система микробиологического мониторинга "МИКРОБ" (СМММ и усовершенствованная версия СМММ-2) и "МИКРОБ-Автомат" [6, 5]. Использование банка данных программы "МИКРОБ-Автомат" способствовало более точной идентификации микробов с использованием коммерческих тест-систем для идентификации. Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерной программы "Система микробиологического мониторинга "МИКРОБ" [5]. Возможности этой программы позволяли проводить не только статистический анализ полученных результатов, но и эпидемиологический анализ с исключением из подсчета микробов, одинаковых по идентификации и фенотипическому признаку антибиотикорезистентности, выделенных от одного и того же пациента. Исключение повторностей позволяет оценить истинный спектр микрофлоры отделения и получить достоверную картину антибиотикочувствительности [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2000 по 2007 гг. исследовано 9277 анализов от 6797 пациентов. Из исследования исключены повторно выделившиеся от пациента штаммы. Выделено 9107 культур в том числе 5565 грамположительных кокков и 3318 грамотрицательных палочек, из которых 2065 относятся к семейству *Enterobacteriaceae*, и 1253 неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ). Кроме того, 224 (2,4%) изолята представлены непатогенными коринебактериями, патогенными грибами, грамотрицательными кокками рода *Neisseria*, облигатными анаэробами, аэробными спороносными грамположительными палочками рода *Bacillus*. Выявлено, что приоритетными патогенами ГВЗ кожи и мягких тканей являются грамположительные кокки – 61,1%. Среди грамположительных кокков ведущими патогенами являются *S. aureus* (37,8%) и *S. pyogenes* (9,3%). На долю грамотрицательных палочек приходится 36,4%, из них на энтеробактерии – 22,7%, на НГОВ – 13,8% всех изолятов. Среди энтеробактерий наиболее часто высевались *Proteus spp.* (5,9%), *Escherichia spp.* (5,9%), *Klebsiella spp.*

(4%) и *Enterobacter spp.* (1,9%). Приоритетными патогенами ГВЗ кожи и мягких тканей среди энтеробактерий являются *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae*. С 2005 года наблюдается тенденция роста высеваемости *Enterobacter cloacae* при ГВЗ кожи и мягких тканей. В 2003 году отмечена внутрибольничная вспышка ГВЗ, вызванных *P. mirabilis*.

Мониторинг устойчивости к антибактериальным препаратам среди энтеробактерий, лидирующих по частоте встречаемости при ГВЗ, отразил общую тенденцию нарастания количества нечувствительных (НЧ) штаммов.

За 2000-2007 годы наибольшее количество штаммов, нечувствительных к аминогликозидам, встречалось среди *P. mirabilis* и *K. pneumonia/pneumoniae*: к гентамицину НЧ штаммов до 60%, к амикацину НЧ штаммов до 40%. Количество НЧ *E. coli* в этот период не превышало 40% в отношении гентамицина и 20% – амкацина. *E. cloacae* менее устойчив к аминогликозидам: за период наблюдений не более 30% НЧ штаммов в отношении гентамицина и не более 20% штаммов НЧ к амикацину. Для *E. cloacae* тенденция к нарастанию НЧ штаммов практически отсутствует (рис. 1-4).

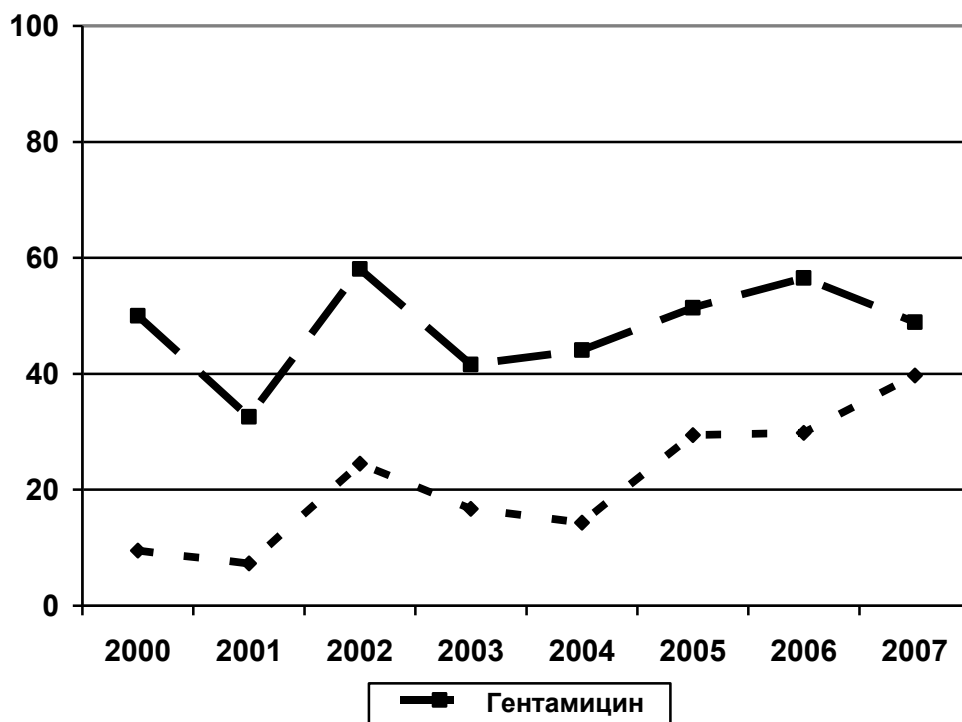


Рис. 1. Динамика выделения *P. mirabilis*, нечувствительных (P+УР) к аминогликозидам.

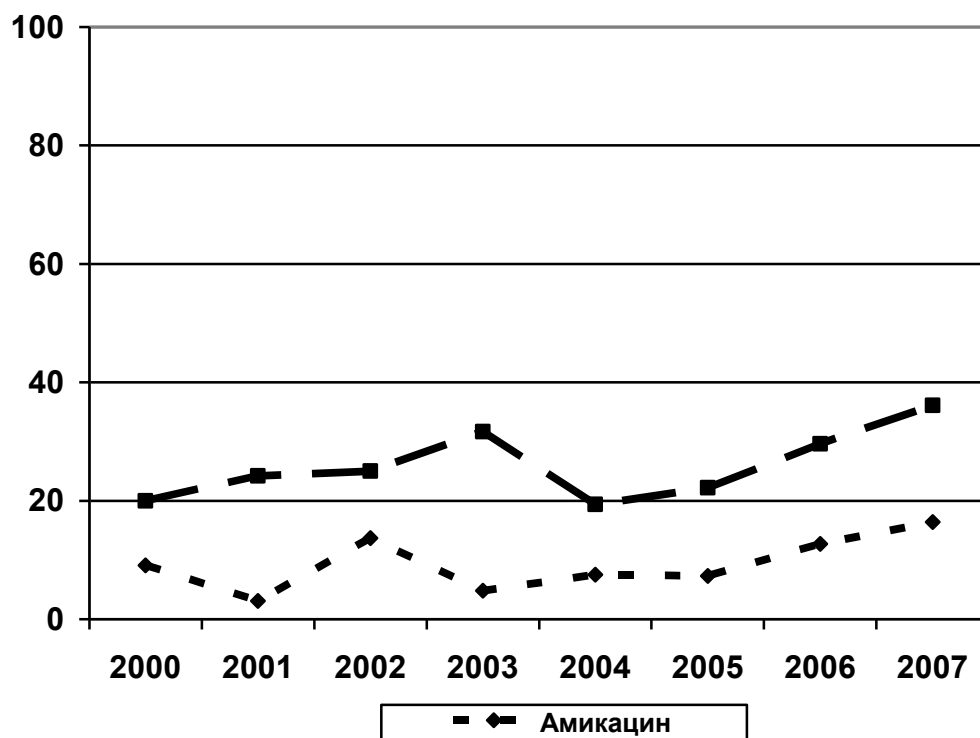


Рис. 2. Динамика выделения *E. coli*, нечувствительных (P+УР) к аминогликозидам.

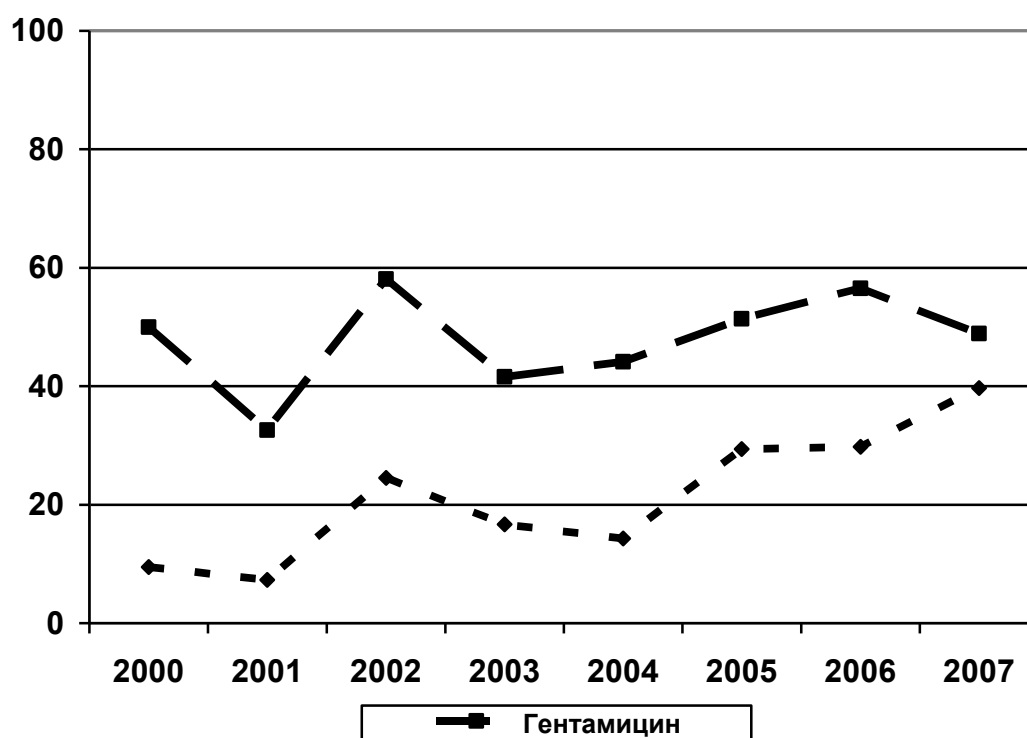


Рис. 3. Динамика выделения штаммов *K. pneumoniae*, нечувствительных (P+УР) к аминогликозидам.

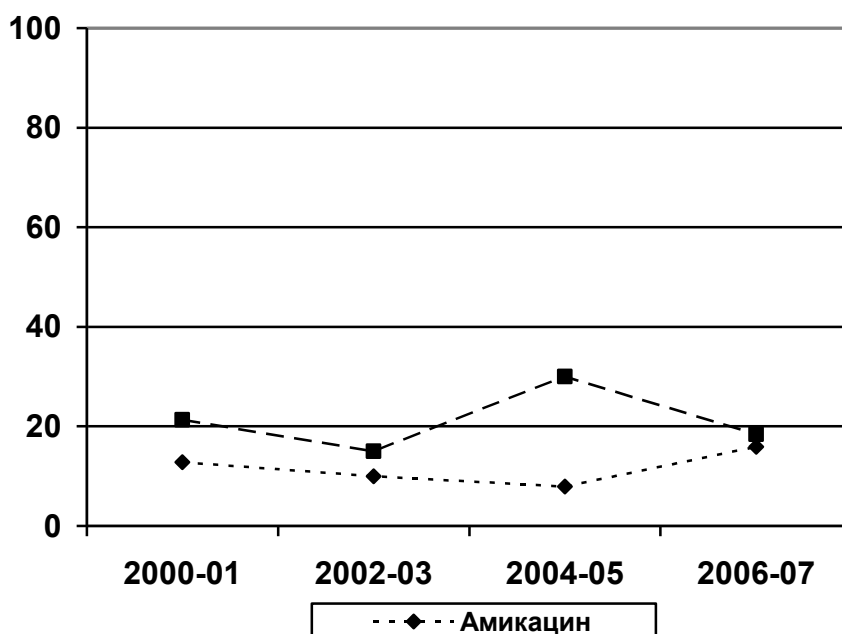


Рис. 4. Динамика выделения штаммов *E. cloacae*, нечувствительных (P+УР) к аминогликозидам.

Изучение динамики выделения штаммов, нечувствительных к цефалоспорином II, III и IV поколений, также выявило более высокий процент НЧ штаммов *P. mirabilis* и *K. pneumoniae/pneumoniae* в сравнении с *E. coli* и *E. cloacae*. Мониторинг антибиотикорезистентности выявил годовые колебания относительного количества устойчивых и умеренно устойчивых штаммов всех энтеробактерий.

Наиболее выраженная тенденция к росту НЧ штаммов *P. mirabilis* отмечается в отношении цефтриаксона и цефотаксима (рис. 5). В 2007 г. количество НЧ к цефтриаксону и цефотаксиму штаммов увеличилось в 5,1 и

3,9 раза соответственно в сравнении с 2000 г. Тенденцию к нарастанию НЧ штаммов в отношении цефоперазона и цефепима можно считать умеренной, а в отношении цефтазидима тенденция нарастания НЧ штаммов практически отсутствует.

На рис. 6 приведена динамика выделения НЧ штаммов *K. pneumoniae/pneumoniae* с 2000 по 2007 год. В 2000 году более 50% штаммов клебсиел этого вида НЧ к цефоперазону, 40% – к цефотаксиму и цефотриаксону и более 30% к цефтазидиму. К 2007 г. регистрируется умеренная тенденция увеличения количества НЧ штаммов клебсиелл в от-

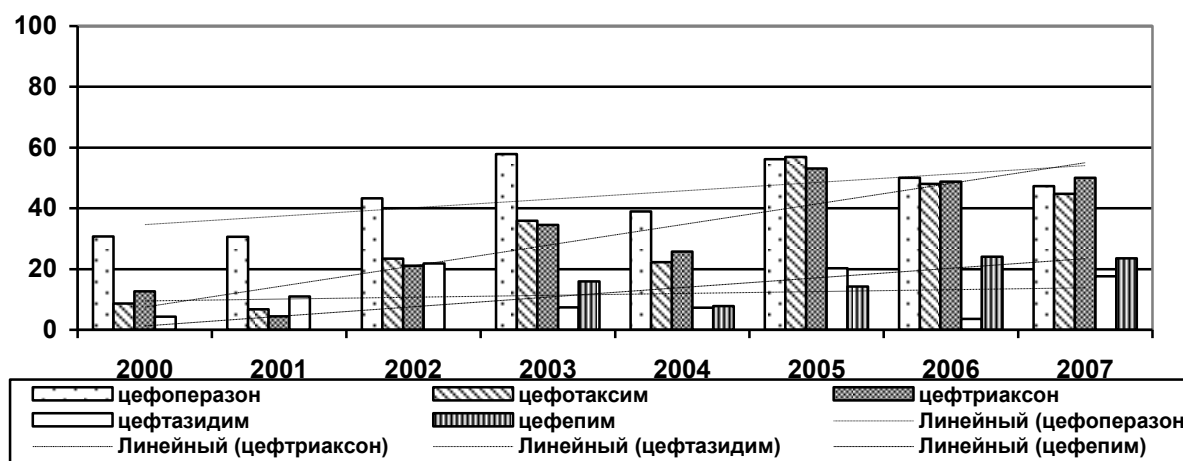


Рис. 5. Динамика выделения штаммов *P. mirabilis*, нечувствительных (P+УР) к цефалоспорином.

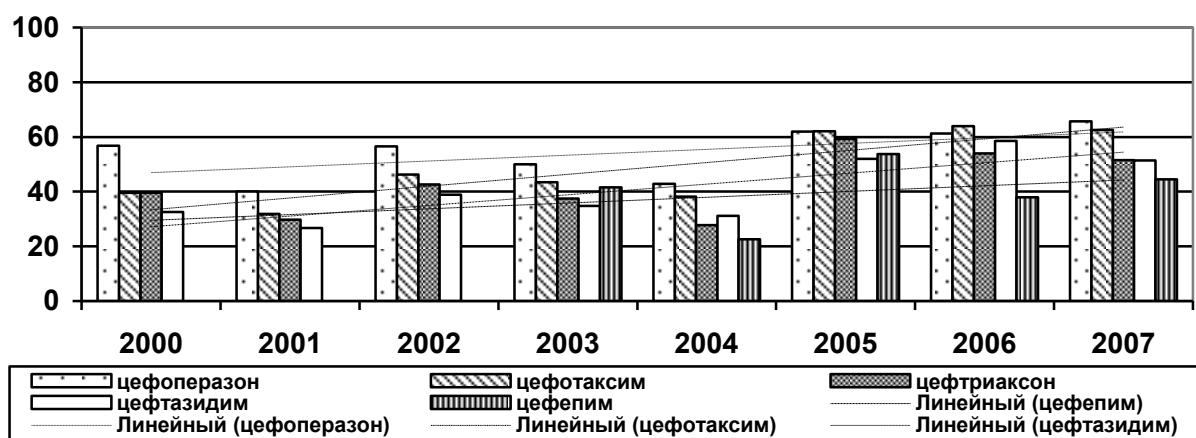


Рис. 6. Динамика выделения штаммов *K. pneumoniae/pneumoniae*, нечувствительных (P+УР) к цефалоспоринам.

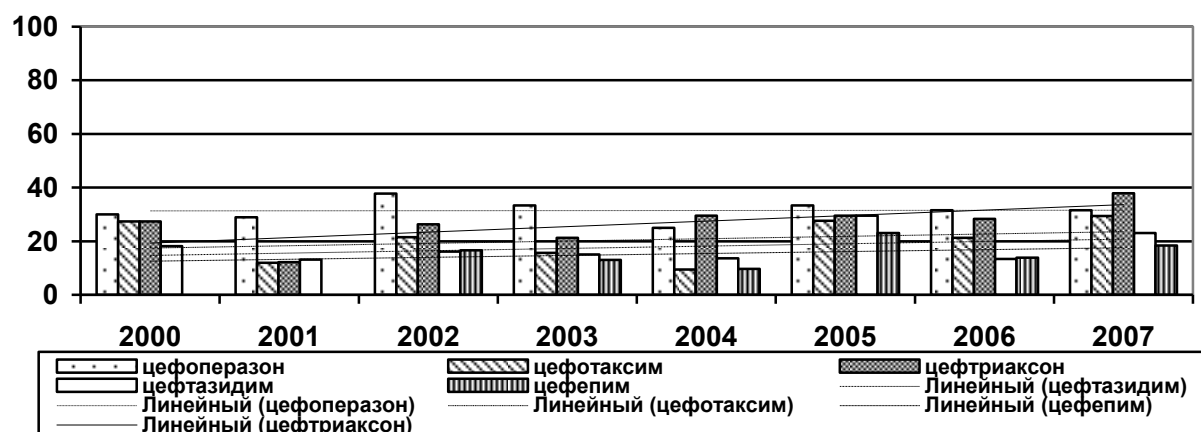


Рис. 7. Динамика выделения штаммов *E. coli*, нечувствительных (P+УР) к цефалоспоринам.

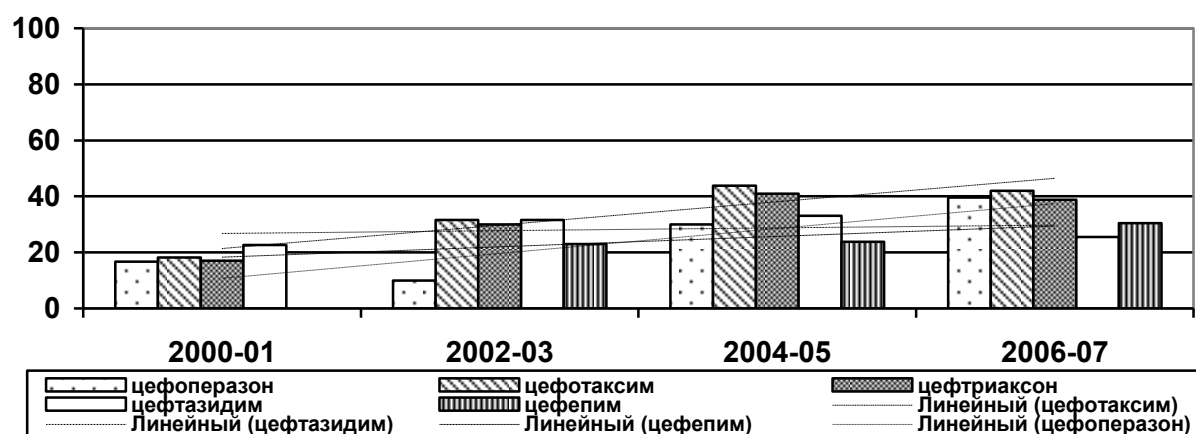


Рис. 8. Динамика выделения штаммов *E. cloacae*, нечувствительных (P+УР) к цефалоспоринам.

ношении всех цефалоспоринов: примерно на 10% в отношении цефоперазона и цефтриаксона, почти на 20% для цефотаксима и цефта-

зидима, и с 2003 г. по 2007 г. примерно на 3% для цефепима.

Мониторинг уровня устойчивых и умеренно-устойчивых штаммов *E. coli* выявило

незначительное увеличение НЧ штаммов с 2000 г. по 2007 г. (рис. 7). Отмечается небольшое увеличение доли НЧ штаммов для цефтриаксона. Выявлены годовые колебания штаммов, нечувствительных к цефоперазону, цефотаксиму, цефтазидиму и цефепиму. Тенденция к распространению НЧ штаммов слабо выражена.

Годовые колебания уровня НЧ штаммов *E. cloacae* и тенденции распространения НЧ штаммов представлены на рис. 8. В отношении всех цефалоспоринов, кроме цефтазидима, отмечается тенденция к умеренному увеличению количества НЧ штаммов.

Годовые колебания количества штаммов энтеробактерий, нечувствительных к ципрофлоксацину представлены на рис. 9. Тенденция к нарастанию доли нечувствительных микроорганизмов прослеживается в отношении всех микробов. За период наблюдений доля НЧ штаммов *P. mirabilis* увеличилась более чем на 20% и составила 36,7%, доля НЧ *K. pneumoniae/pneumoniae* – почти на 30% и составила 55,3%, доля НЧ *E. coli* – на 25% и составила 45,2 %, доля *E. cloacae* – на 12,5% и составила 23,3%.

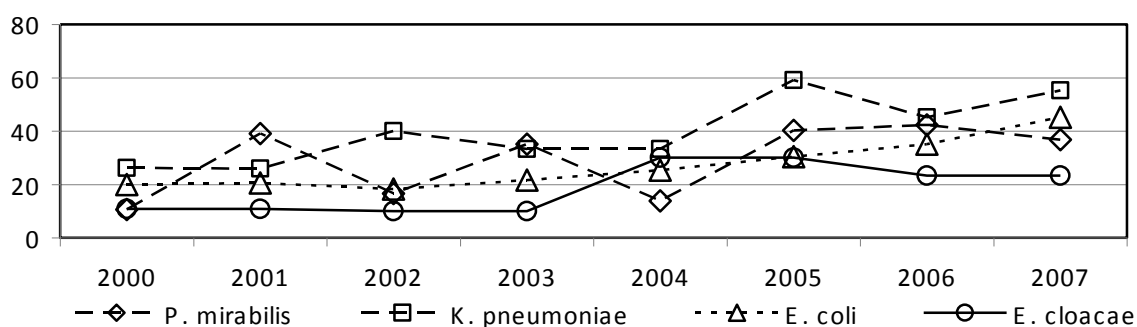


Рис. 9. Динамика выделения штаммов энтеробактерий, нечувствительных (P+УР) к ципрофлоксацину.

Таблица 1

Активность аминогликозидов в отношении энтеробактерий в 2007 году
(% чувствительных штаммов)

Патоген	амикацин	гентамицин	нетилмицин	тобрамицин
<i>P. mirabilis</i>	62,1	50,0	81,5	61,1
<i>E. coli</i>	83,6	63,8	63,0	42,1
<i>K. pneumoniae</i>	60,3	51,2	31,8	32,1
<i>E. cloacae</i>	85,0	87,5	90,9	не исследовали

Таблица 2

Активность цефалоспоринов и ципрофлоксацина в отношении энтеробактерий в 2007 году
(% чувствительных штаммов)

Патоген	ЦПР	ЦТК	ЦРО	ЦАЗ	ЦЕФ	ЦИПР
<i>P. mirabilis</i>	52,6	55,2	50,0	82,5	76,5	63,3
<i>E. coli</i>	68,5	70,7	62,1	77,0	81,6	54,8
<i>K. pneumoniae</i>	36,4	39,4	48,4	49,2	56,1	44,8
<i>E. cloacae</i>	61,9	50,0	36,4	57,1	66,7	69,6

Сокращения: ЦПР - цефоперазон, ЦТК - цефотаксим, ЦРО - цефтриаксон, ЦАЗ - цефтазидим, ЦЕФ - цефепим, ЦИПР - ципрофлоксацин.

Учитывая тенденцию к нарастанию доли НЧ штаммов среди всех основных патогенов ГВЗ кожи и мягких тканей, необходимо рассмотреть уровень активности наиболее часто используемых антибиотиков в отношении энтеробактерий в 2007 г. Данные локального мониторинга могут сыграть важную роль при назначении адекватной эмпирической антибактериальной терапии.

Из аминогликозидов наиболее активным в отношении энтеробактерий является амикацин (табл. 1). Он активен в отношении 83,6% штаммов *E. coli* и 85% штаммов *E. cloacae*, а также в отношении 62,1% штаммов *P. mirabilis* и 60,3% штаммов *K. pneumoniae/pneumoniae*. Нетилмицин активен для 90,9% штаммов *E. cloacae* и 81% *P. mirabilis*, но демонстрирует низкую активность в отношении *K. pneumoniae/pneumoniae* — всего для 31,8% штаммов. Гентамицин активен только в отношении *E. cloacae* (87,5%), и только для половины штаммов прочих патогенов ГВЗ. Тобрамицин имеет низкую активность для всех исследуемых микробов.

Анализ активности цефалоспоринов в 2007 г. в отношении энтеробактерий, являющихся основными патогенами при ГВЗ кожи и мягких тканей, показал существенное уменьшение доли штаммов, чувствительных к препаратам этого класса антибиотиков (табл. 2). Наибольшую активность проявляют цефтазидим (49,2% — 82,5% чувствительных штаммов) и цефепим (66,7% — 81,6% чувствительных штаммов). Наиболее активны цефалоспорины для штаммов *E. coli*, а наименьшую активность проявляют в отношении *K. pneumoniae/pneumoniae*.

Активность наиболее часто используемого представителя фторхинолонов — ципрофлоксацина — в отношении основных видов энтеробактерий, выделяемых при ГВЗ кожи и мягких тканей довольно низка. Он активен в отношении чуть более половины штаммов *P. mirabilis*, *E. coli* и *E. cloacae* и менее половины штаммов *K. pneumoniae/pneumoniae*.

В 2007 г. чувствительность представителей сем. *Enterobacteriaceae* к карбапенемам (имипенем и меропенем) исследована для 34 штаммов *K. pneumoniae/pneumoniae*, 24 штаммов *E. coli*, 18 штаммов *P. mirabilis* и 6 штаммов *E. cloacae*. Культур с промежуточ-

ной чувствительностью и устойчивых к карбапенемам не найдено.

Учитывая многообразие резервуаров госпитальной инфекции, предотвратить контаминацию кожных покровов и слизистых пациента внутрибольничными патогенами в настоящий момент не представляется возможным. В одном из гнойно-септических центров РФ исследование микрофлоры кожи пациентов через 24-48 часов после госпитализации выявило ассоциации представителей внутрибольничной микрофлоры. Среди них на грамотрицательные палочки приходилось 33%, в том числе 19,5% на энтеробактерии и 13,5% на *P. aeruginosa*. Исследование на носительство госпитальных штаммов у медицинского персонала выявило значительное количество грамотрицательных бактерий в микробиоценозе кожи (17%) [9]. Уровень устойчивости внутрибольничных патогенов к антибиотикам нарастает повсеместно. Развитие инфекции после контаминации пациента госпитальной микрофлорой весьма опасно. Ограничение распространения устойчивых штаммов возможно с использованием комплекса мероприятий. Одной из целого ряда задач является рациональное использование антибиотиков, грамотное и адекватное их применение на основании данных локального микробиологического мониторинга и результатов индивидуального бактериологического обследования.

На основании данных локального мониторинга антибиотикорезистентности приоритетных патогенов ГВЗ кожи и мягких тканей среди энтеробактерий в отделении гнойной хирургии многопрофильной больницы выявлено:

1. Среди энтеробактерий, лидирующих по частоте встречаемости при ГВЗ, отмечается общая тенденция нарастания количества нечувствительных (НЧ) штаммов.
2. *K. pneumoniae/pneumoniae* и *P. mirabilis* являются наиболее антибиотикорезистентными внутрибольничными патогенами.
3. Наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении энтеробактерий, изолируемых при ГВЗ, являются амикацин, цефтазидим и цефепим.
4. Ципрофлоксацин не может являться препаратом выбора при эмпирическом назначении антибиотиков.