

ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНЫХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Наталья Анатольевна Бархатова

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. В.А. Привалов) Челябинской государственной медицинской академии, e-mail: mmfz@incompranu.ru

Реферат

Полирезистентность возбудителей снижает эффективность стартовой антибактериальной терапии, что поддерживает системную воспалительную реакцию и увеличивает риск развития сепсиса. Низкая активность раневых нейтрофилов негативно влияет на суперинфекцию и колонизацию ран и является характерным признаком генерализованной формы инфекции.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, нозокомиальная флора, инфекции мягких тканей, сепсис.

На протяжении множества веков гнойные заболевания мягких тканей и осложнения ран были самыми распространёнными заболеваниями и ухудшали результаты самых лучших в техническом плане операций, замедляя развитие хирургии в целом. Открытие антибиотиков позволило расширить спектр хирургических вмешательств, кардинальным образом изменить показатели смертности и гнойных осложнений в послеоперационном периоде. Но уже через 15-20 лет после широкого внедрения данных препаратов появились новые, не менее серьёзные проблемы — резистентность микрофлоры к антибактериальным препаратам и новые штаммы госпитальной инфекции. Число устойчивых к антибактериальным препаратам возбудителей инфекций становится всё больше, что связано и с широким распространением антибиотиков, и с их нерациональным использованием в лечении [2, 5]. В клинической практике достаточно часто нарушаются правила очередности применения антибактериальных средств, неверно подбираются дозы препаратов, и в результате уже на догоспитальном этапе лечения больных с хирургическими инфекциями происходит формирование устойчивых штаммов микроорганизмов. Однако наибольшее число высокопатогенных штаммов формируется и персистирует именно в хирургическом стационаре, и их относят к внутригоспитальной флоре [3]. Ряд возбудителей

приобретает не только резистентность к антибиотикам, но и зависимость от них, активно размножаясь именно в присутствии тех или иных дезинфицирующих и антисептических средств. В частности, достаточно часто обнаруживаются возбудители синегнойной инфекции, использующие в качестве источника питания некоторые антисептики (фурациллин) и фенолы (лизоформин) [2, 3, 4].

В проблеме резистентности флоры большую роль играют первичные и вторичные иммунодефицитные состояния (сахарный диабет, наркомании), определяющие склонность к развитию и тяжёлому течению гнойных инфекций, причём их распространённость растёт с каждым годом [1, 6].

Гнойные заболевания мягких тканей неоднородны по своей структуре в зависимости от степени и характера ответной реакции организма. В последние десятилетия возросло число больных с септическими состояниями, и в начале XXI века данные заболевания вышли на третье место среди причин смертности от инфекционных болезней [2, 6, 7].

Недостаточно изучено влияние резистентности возбудителей хирургических инфекций мягких тканей к антибиотикам на частоту развития синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса. Именно эти обстоятельства определяют актуальность изучения структуры и свойств возбудителей гнойных заболеваний мягких тканей в зависимости от выраженности воспалительных процессов и наличия клиники септического состояния. Несомненно важны вопросы ранней верификации вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам для повышения эффективности проводимого лечения [3].

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей антибак-

Таблица 1

Резистентность возбудителей инфекции к антибиотикам в 1–3-и сутки лечения

Антибиотики	Группа	Возбудители							Всего м/о	Доля м/о
		St.a.	St.e.	Ps.a.	Ent.	E.col.	Prot.	Kl.pn.		
	ГФИ	251	40	97	68	57	46	10	569	100%
	ЛФИ	208	89	-	18	14	29	-	358	100%
Пенициллин	ГФИ	249	39	97	66	54	45	10	560	98%*
	ЛФИ	154	68	-	14	11	22	-	269	75%
Тетрациклин	ГФИ	232	36	87	65	56	40	7	523	92%*
	ЛФИ	131	56	-	12	9	18	-	226	63%
Цефазолин	ГФИ	187	32	82	67	52	43	9	472	83%*
	ЛФИ	73	31	-	6	5	10	-	125	35%*
Эритромицин	ГФИ	179	30	74	52	39	34	7	415	73%*
	ЛФИ	66	29	-	6	4	10	-	115	32%
Амикацин	ГФИ	179	28	69	48	40	33	7	404	71%*
	ЛФИ	60	26	-	5	5	8	-	104	29%
Ципрофлоксацин	ГФИ	163	26	63	44	37	30	6	369	65%*
	ЛФИ	97	42	-	8	7	14	-	168	47%
Ванкомицин	ГФИ	70	11	27	19	16	13	3	159	28%*
	ЛФИ	16	5	-	1	1	2	-	25	7%
Имипенем	ГФИ	34	6	15	10	7	6	1	79	14%*
	ЛФИ	8	3	-	1	-	2	-	14	4%

Примечание: * $p < 0,01$ (критерий — χ^2). Обозначения: ГФИ — генерализованная форма инфекции, ЛФИ — локальная, St.a. — золотистый стафилококк, St.e. — эпидермальный стафилококк, Ps.a. — синегнойная палочка, Ent. — энтеробактерии, E. col. — кишечная палочка, Prot. — протей, Kl.pn. — клебсиелла пневмонии. То же в табл. 2.

териальной резистентности возбудителей у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей, осложнёнными синдромом системной воспалительной реакции и мезенхимальным сепсисом.

Проанализированы результаты лечения 705 больных с различными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей в условиях гнойного хирургического отделения ГКБ №1 г. Челябинска с 1998 по 2007 г. Септические состояния диагностировали согласно классификации, принятой в Чикаго в 1991 г. [6, 7]. Основную группу составили 403 пациента с синдромом системной воспалительной реакции, что соответствовало генерализованной форме инфекции, а группу сравнения — 302 с локальной формой инфекции, при которой отмечали один из симптомов системного ответа или их отсутствие. Комплекс диагностических мероприятий для подтверждения диагноза основного заболевания и объективизации раневого процесса включал неоднократное количественное и качественное бактериологическое исследование раневого отделяемого с определением чувствительности микрофлоры к антибакте-

риальным средствам и цитологические исследования поверхности ран методом М.Ф. Камаева [2]. Бактериологические исследования выполняли в момент операции (на 1-е сутки) и повторно через каждые 2–3 суток. Цитологические исследования повторяли каждые 48–72 часа начиная со 2–3-х суток после операции. При статистическом анализе данных использовали критерий Манна-Уитни, χ^2 с поправкой Йетса и критерий Мак-Нимара. Уровень значимости был принят менее 5%.

Среди всех больных с гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей в 55,1% случаев клинику основного заболевания сопровождали симптомы системной воспалительной реакции организма. В 13,3% случаев синдром системного ответа был купирован в течение $2,5 \pm 0,05$ сут после адекватной хирургической санации очага инфекции, у 41,8% сохранялся в течение $5,7 \pm 0,12$ сут после адекватного хирургического вмешательства и был расценен нами как проявление сепсиса различной тяжести.

С 1 по 10-е сутки у больных обеих групп преобладали монокультура золотистого

Таблица 2

Резистентность возбудителей инфекции к антибиотикам на 5–10-е сутки лечения

Антибиотики	Группа	Возбудители							Всего м/о	Доля м/о
		St.a.	St.e.	Ps.a.	Ent.	E.col.	Prot.	Kl.pn.		
	ГФИ	178	124	69	46	50	24	5	494	100%
	ЛФИ	85	176	-	20	9	22	-	312	100%
Пенициллин	ГФИ	178	123	68	46	50	22	5	492	100%*
	ЛФИ	69	144	-	17	8	18	-	256	82%
Тетрациклин	ГФИ	167	117	64	43	47	23	5	466	94%*
	ЛФИ	65	133	-	15	7	17	-	237	76%
Цефазолин	ГФИ	164	114	63	42	46	22	4	455	92%*
	ЛФИ	64	132	-	15	6	16	-	233	75%
Эритромицин	ГФИ	142	98	55	36	41	19	4	395	80%*
	ЛФИ	57	118	-	13	6	14	-	208	67%
Амикацин	ГФИ	145	102	56	38	41	19	4	405	82%*
	ЛФИ	44	92	-	10	5	10	-	161	52%
Ципрофлоксацин	ГФИ	167	115	64	44	47	22	5	464	94%*
	ЛФИ	49	102	-	12	5	11	-	179	58%
Ванкомицин	ГФИ	52	34	20	13	14	7	2	142	29%*
	ЛФИ	12	21	-	2	1	2	-	37	12%
Имипенем	ГФИ	36	26	14	9	11	5	2	109	21%*
	ЛФИ	3	7	-	1	1	1	-	12	4%

стафилококка и микстинфекция данного возбудителя с грамотрицательной флорой — протей, клебсиелла, энтеробактерии, кишечная палочка и др. ($p<0,01$). В частности, монокультуру золотистого стафилококка при генерализованной инфекции отмечали у 44 (29%) больных, а при локальной инфекции — у 58 (16%), микст-инфекцию при генерализованной инфекции — у 32 (19%), а при локальной инфекции — у 16 (7%).

Сравнение устойчивости возбудителей к антибиотикам производили в острой фазе гнойно-некротического воспаления в 1–3-и сутки от момента госпитализации и повторно на 5–10-е сутки на фоне проводимой в стационаре комплексной терапии. При генерализованных формах инфекции уже в первые сутки лечения в стационаре наблюдалась достаточно высокая резистентность микрофлоры к основным препаратам стартовой антибактериальной терапии ($p<0,01$) — к пенициллинам (98%), аминогликозидам (71%) и цефалоспорином I–II поколений (83%). Кроме того, отмечалась высокая резистентность к макролидам (73%) и ципрофлоксацину (65%), нередко применяемым в качестве антибактериальных препаратов второй очереди, а также к гликопептидам (28%) и карбапенемам (14%), являющимся пре-

паратами резерва ($p<0,01$). При локальной форме инфекции в 1–3-и сутки резистентность к цефалоспорином I–II поколений (35%) и аминогликозидам (29%) имела место у трети возбудителей, устойчивость к препаратам второй очереди — у 32% и 47% штаммов, а к препаратам резерва чувствительность микрофлоры отсутствовала лишь у 4% и 7% штаммов патогенных микроорганизмов (табл. 1).

Высокая исходная резистентность микрофлоры гнойных ран к антибиотикам у больных с сопутствующей клиникой системной воспалительной реакцией могла быть вызвана “селекцией” возбудителей при использовании антибиотиков второй очереди (цефалоспорины III–IV поколений, полусинтетические защищённые пенициллины, ципрофлоксацин) и препаратов резерва (гликопептиды, карбапенемы) в амбулаторной практике. В частности, у больных с генерализованной формой инфекции амбулаторный период лечения длился $9\pm0,12$ сут. Согласно данным анамнеза, подобную амбулаторную антибактериальную терапию получали 75% больных ($p<0,01$). В то же время при локальной форме инфекции продолжительность заболевания до поступления в стационар составляла $4\pm0,06$ сут, а антибиотики амбулаторно получали лишь 22%

Таблица 3

Динамика доли резистентных штаммов в процессе стационарного лечения у больных с локальной и генерализованной формами инфекции

Антибиотики	Доля резистентных штаммов, %					
	генерализованная инфекция			локальная инфекция		
	1-3-и сутки (пм/о=569)	5-10-е сутки (пм/о=496)	р	1-3-и сутки (пм/о=358)	5-10-е сутки (пм/о=312)	р
Пенициллин	98	100	0,6	75	82	0,02
Тетрациклин	92	94	0,6	63	76	0,015
Цефазолин	83	92	0,06	35	75	<0,001
Эритромицин	73	80	0,02	32	67	<0,001
Амикацин	71	82	0,002	29	52	<0,001
Ципрофлоксацин	65	94	<0,001	47	58	0,007
Ванкомицин	28	29	0,99	7	12	0,06
Имипенем	14	21	0,03	4	4	1

* Достоверное отличие изменения доли резистентных штаммов в каждой из групп в процессе стационарного лечения (критерий Мак-Нимара).

больных ($p<0,01$). Эти данные отчасти объясняют длительное сохранение синдрома системной воспалительной реакции у больных с генерализованной инфекцией мягких тканей. Начатая в стационаре эмпирическая антибактериальная терапия, включавшая чаще всего пенициллины, цефалоспорины I-II поколений, аминогликозиды или их сочетание, не оказывала должного действия на возбудителей инфекции из-за исходно высокой резистентности микрофлоры к данным препаратам. В таких случаях отсутствие эффекта от лечения проявлялось в виде персистирующего синдрома системного воспалительного ответа. При локальной форме инфекции исходная устойчивость возбудителей к цефалоспорином и аминогликозидам была относительно невысокой (35% и 29%), поэтому применяемая стартовая терапия в большинстве случаев оказывалась эффективной. В результате местные симптомы гнойно-некротического воспаления в мягких тканях достаточно быстро купировались без проявлений общей реакции организма.

При сравнении чувствительности микрофлоры ран к антибиотикам на фоне лечения на 5-10-е сутки прослеживалась тенденция к увеличению доли резистентной микрофлоры раневого отделяемого в обеих группах, при этом у больных с генерализованной формой инфекции доля таких возбудителей оставалась по-прежнему более высокой (табл. 2).

У больных с генерализованной инфек-

цией доля штаммов, устойчивых к пенициллину (100%), цефалоспорином (92%) и аминогликозидам (82%, сохранялась на высоком уровне, а при локальной инфекции к данным препаратам были устойчивы 82%, 75% и 52% возбудителей соответственно ($p<0,01$). К препаратам второй очереди (макролиды, ципрофлоксацин) при генерализованной форме инфекции были устойчивы соответственно 80% и 94% возбудителей, а при локальной инфекции — 67% и 58% ($p<0,01$). Резистентность к препаратам резерва (гликопептиды, карбапенемы) при генерализованной форме инфекции отмечали у 29% и 21% штаммов соответственно, а при локальной инфекции — у 12% и 4% возбудителей ($p<0,01$). При анализе динамики доли резистентных штаммов в обеих группах больных в большинстве случаев была выявлена статистически достоверная корреляция между данной особенностью патогенных штаммов и пребыванием пациентов в стационаре (табл.3).

Выявленное закономерное увеличение доли резистентных к антибиотикам возбудителей инфекции в процессе лечения в стационаре у больных обеих групп можно связать с суперинфекцией или колонизацией ран внутригоспитальными штаммами. В процессе динамического многократного исследования раневой микрофлоры было обнаружено, что в первые 5-15 суток стационарного лечения у больных обеих групп происходила замена первоначально выделенного вида воз-

будителя на другой патогенный штамм: в основной группе — в 56% случаев (в 42% случаев неоднократно), в группе сравнения — в 15% ($p < 0,001$). При этом в основной группе преобладали случаи суперинфекции ($\text{КОЕ} = 10^3 - 10^6/\text{мл}$), а в группе сравнения — повторная колонизация ран ($\text{КОЕ} = 10^1 - 10^2/\text{мл}$).

Данные особенности „микробного пейзажа“ ран имеют тесную взаимосвязь с ответной реакцией организма. У больных с генерализованными формами инфекции на фоне выраженной общей воспалительной реакции и значительного количества патогенной флоры в очаге инфекции в фазе воспаления активность раневых нейтрофилов и макрофагов была невысокой: активность фагоцитоза (АФ) — 52,8%, фагоцитарный индекс (ФИ) — 3,6. И лишь в фазе регенерации, через 15–20 суток, когда клинические симптомы системной воспалительной реакции были купированы, у этих больных наблюдался некоторый рост показателей активности местного иммунитета (АФ — 59,7%, ФИ — 2,5). При локальной форме инфекции местные иммунные реакции были адекватны, в фазе воспаления максимальны (АФ — 85,5%, ФИ — 2,9), в фазе регенерации уменьшались (АФ — 79%, ФИ — 1,4), что соответствовало процессу постепенной элиминации возбудителей из раневого экссудата.

Характер ответной реакции и нарушение функции раневых фагоцитов могли стать одной из причин, определяющих вероятность и частоту нозокомиальной суперинфекции и колонизации ран у больных обеих групп. В свою очередь, суперинфекция полирезистентными штаммами провоцировала персистенцию, повторное или позднее развитие клинических симптомов системной воспалительной реакции и отсутствие эффекта от проводимой терапии у больных с генерализованной формой инфекции. Колонизация ран, напротив, не сопровождалась какими-либо системными или локальными ответными реакциями со стороны организма человека, в большей степени влияя лишь на получаемые результаты резистентности раневой микрофлоры.

Среди больных с гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей в 44,9% случаев отмечалась локальная форма инфекции, в 55,1% — клиника генера-

лизованных её форм. Исходная устойчивость микрофлоры ран к антибиотикам была значительно выше у больных с генерализованными инфекциями мягких тканей, что наиболее вероятно обусловлено формированием резистентных к антибиотикам штаммов возбудителей на догоспитальном этапе в процессе нерациональной антибактериальной терапии на фоне неадекватной санации очага инфекции. Увеличение доли резистентной к антибиотикам микрофлоры ран в процессе стационарного лечения у подавляющего числа больных было связано с суперинфекцией или колонизацией ран госпитальной микрофлорой и доказывало факт её существования. При этом полирезистентность возбудителей значительно увеличивала риск развития генерализованных форм инфекции. Адекватность местных иммунных реакций также оказывала влияние на формирование микробного пейзажа раневой поверхности. При генерализованных формах инфекции преобладали случаи внутригоспитальной суперинфекции ($\text{КОЕ} = 10^3 - 10^6/\text{мл}$), а при локальном характере инфекции чаще имела место колонизация ран ($\text{КОЕ} = 10^1 - 10^2/\text{мл}$) без какой-либо ответной реакции организма. Высокий уровень резистентности микрофлоры ран определял отсутствие эффекта от эмпирической антибактериальной терапии и приводил к длительному сохранению синдрома системной воспалительной реакции. В то же время наличие чувствительной к антибиотикам микрофлоры позволяло более радикально воздействовать на возбудителей гнойно-некротических процессов в мягких тканях и предотвращать развитие синдрома системной воспалительной реакции и различных форм сепсиса. Обнаруженная исходная резистентность к антибиотикам патогенных возбудителей диктует необходимость взвешенного подхода к амбулаторному использованию антибиотиков второй очереди и препаратов резерва при отсутствии или невозможности выполнения адекватной санации очага генерализованной инфекции и определяет обоснованное расширение показаний к стационарному лечению такой категории больных. В свою очередь, спектр антибиотиков, используемых в стационаре с лечебной и профилактической целями,

должен периодически меняться в соответствии с результатами мониторинга чувствительности возбудителей нозокомиальной инфекции и внегоспитальных штаммов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерюхин И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия. Ч.1. // Вестн. хир. — 1998. — Т.157, №1. — С. 85-91.
2. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. — М.: Мокеев, 2001. — 368 с.
3. Пономарёв В.А., Емельянов С.И., Ходос Г.В. и др. Динамика состава микрофлоры у больных с осложнёнными формами синдрома диабетической стопы на фоне гипербарической оксигенотерапии. /Раны и раневая инфекция: материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием и Пленума проблемной комиссии „Инфекция в хирургии“. — Ярославль, 2007. — С. 248-254.
4. Руднов В.А. Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса //Антибиот. и химиотер. — 2000. — Т.45, № 7. — С. 3-5.
5. Сажин В.П., Юрищев В.А., Авдоненко А.Л., Бодрова Н.Г. Клинические аспекты рациональной антибиотикотерапии хирургической инфекции мягких тканей.

/Раны и раневая инфекция: материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием и пленума проблемной комиссии „Инфекция в хирургии“. — Ярославль, 2007. — С.170-173.

6. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М.: Литерра, 2006 — 176 с.

7. Bone R.G. Let's agree on terminology: definition of sepsis // Crit. Care Med. — 1991. — Vol.19. — P. 973-976.

Поступила 11.11.08.

THE RESISTANCE DYNAMICS OF CAUSATIVE AGENTS OF LOCAL AND GENERALIZED FORMS OF SOFT TISSUE INFECTIONS

N.A. Barkhatova

Summary

Poly-resistance of pathogens reduces the effectiveness of starting antibacterial therapy, which supports a systemic inflammatory response and increases the risk of sepsis. Low activity of wound neutrophils has a negative effect on superinfection and colonization of wounds and is a characteristic sign of a generalized form of infection.

Key words: antibiotic resistance, nosocomial flora, soft tissue infection, sepsis.

УДК 616.61-002.3-095.33-07-08

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ

Ольга Николаевна Сигитова, Евгений Викторович Архипов,
Раушан Загидулловна Давлетшина

Кафедра общей врачебной практики (зав. — проф. О.Н. Сигитова) Казанского государственного
медицинского университета, e-mail: jekaland@mail.ru

Реферат

Выявлено, что основным возбудителем неосложненного пиелонефрита является *E. coli* (41,8%) с наиболее высокой чувствительностью к фторхинолонам (93%) и резистентностью, превышавшей 20%, — к полусинтетическим и защищенным пенициллинам. При латентных формах в структуре возбудителей пиелонефрита преобладает условный уропатоген (*Staph. epidermidis*), который высокочувствителен к фторированным хинолонам и резистентен к пенициллинам как полусинтетическим, так и защищенным. Препаратами выбора для эмпирической антимикробной терапии, эффективными в отношении 99% микробов, являются фторхинолоны. Широко используемые в этих целях ампициллин, амоксициллин и даже защищенные пенициллины, а также нитрофураны и цефалоспорины I поколения для эмпирической терапии не рекомендуются.

Ключевые слова: пиелонефрит, резистентность уропатогенов, *E. coli*, антимикробная терапия.

Инфекция мочевых путей (ИМП) является одной из наиболее распространенных в амбулаторной практике и занимает первое место в структуре нефрологических заболеваний. Распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний почек в РФ в 2000 г. составила по обращаемости 1245,3 на 100 тысяч населения [3, 7]. Один из парадоксов заключается в том, что, с одной стороны, ИМП является потенциально излечимой инфекцией, а с другой — отмечается рост доли пиелонефрита (ПН) в структуре основных причин терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) в России. С 1998 по 2003 г. этот показатель вырос с 13,9 до 14,7% [2].